L 2159

ASOCIAŢIA MEDICALĂ ROMÂNĂ

Farmacia

REVISTĂ A SOCIETĂŢII ROMÂNE DE ŞTIINŢE FARMACEUTICE

COLEGIUL DE REDACŢIE

Redactor responsabil : CONF.DR. NICULINA MITREA
Secretari : CONF.DR. ILEANA CHIRIŢĂ
FARM. RODICA BĂDESCU
DR.FARM. C. IUGULESCU

MEMBRI

Conf. Dr. D. BĂLĂLĂU, Conf. Dr. M. BOJIŢĂ, Prof. Dr. I. CIULEI, Prof. Dr. M. COTRĂU, Conf. Dr. AURELIA CRISTEA, Prof. Dr. C. CSEDO, Prof. Dr. ELENA CUREA, Prof. Dr. GH. DĂNILĂ, Prof. Dr. S. LEUCUŢA, Farm. V. MICH, Farm. Dr. C. MIRCIOIU, Prof. Dr. ST. MOISESCU, Prof. Dr. GH. MORAIT, Prof. Dr. H.POPESCU, Prof. Dr. ADRIANA POPOVICI, Prof. Dr. G. RACZ, Prof. Dr. I. SIMITI, Prof. Dr. V. STĂNESCU

1 - 2

IANUARIE - IUNIE 1993

S U M A R

pag.

Cercetări privind caracterizarea unei noi baze de unguent 3
ANETA VERBUŢĂ, MARIA GROSU

Combinaţii complexe ale cuprului cu antibiotice de tip ß-lactamic 9
VICTORIA ALDEA

Aplicarea unor reactivi cromatografici la identificarea unor uleiuri volatile integrale 15
INGRID LUX, H. POPESCU

Metode de evaluare *in vitro* a disponibilitaţii farmaceutice a sistemelor terapeutice transdermice cu membrana de control 25
SIMONA RAICU, ŞT.MOISESCU,LELIA LAZĂR, ADRIANA SUCIU

Tioureide N'-substituite ale acidului p-fenilsulfonilbenzoic. Nota II 33
AL. MISSIR, ILEANA CHIRIŢĂ, CARMEN LIMBAN

Contribuţii la analiza dihidralazinei. Noi metode de determinare cantitativă. Nota II 37
CRINA-MARIA POPA, IOANA PRODAN

Cercetări privind modificarea unor constante biochimice la şobolan sub influenţa a zece noi derivaţi de aril-sulfonil-tiobenzamidă şi derivaţi de aril-sulfonil-feniltiazoli 45
DENISA MIHELE, ELENA CRISTEA, ELENA BIVOL, IOANA ŞARAMET

Formularea şi prepararea unor comprimate de supt destinate tratamentului local al infecţiilor buco-faringiene 51
RODICA MUNTEAN, VOICHIŢA MUREŞAN, DOINA ROMANA POP, C. POLINICENCU, V. CHIOREAN

250 ani de la atestarea documentară a primei farmacii orădene 57
GH. MERMEZE

Recenzii,actualităţi,aniversări,comemorări,breviar.

FARMACIA

REVISTĂ A SOCIETĂŢII ROMÂNE DE ŞTIINŢE FARMACEUTICE

Redacţia : Bucureşti, Str. Progresului, 10, Sect. 5,
VOL. XLI, NR. 1-2, 1993

Din partea redacţiei

Apariţia normală a revistei "FARMACIA", singura revistă ştiinţifică de farmacie din România, a fost intârziată datorită creşterii costului hârtiei şi manoperei tipografice.

Aceste dificultăţi financiare au impus comasarea unor numere trimestriale, reducerea conţinutului lor corespunzător spaţiului tipografic micşorat şi creşterea costului fiecărui exemplar, fapt ce a determinat şi o scădere a numărului abonaţilor.

Cu ajutorul unor sponsorizări,impasul a fost depăşit, ajungând ca şi acest număr să intre în tipografie.

Pentru asigurarea revenirii la o apariţie normală, redacţia îşi propune ca, fără să renunţe la exigenţa ştiinţifică proprie revistei, să facă un conţinut mai atrăgător, să crească numărul de abonamente şi să reducă preţul de cost prin creşterea tirajului la cel puţin 1000-1500 exemplare.

In acest scop, redacţia face apel la toţi farmaciştii care doresc ridicarea prestigiului revistei şi profesiei să trimită spre publicare pe lângă obişnuitele lucrări ştiinţifice originale, informaţii din actualitatea farmaceutică, note asupra unor manifestări ştiinţifice, anunţuri de reuniuni, conferinţe, congrese şi altele.

Colegii din învăţământul superior şi din cercetare pot prezenta reviste ale presei farmaceutice internaţionale, recenzii ale cărţilor de specialitate nou apărute, propuneri de reforme sau îmbunatăţiri în învăţământ, cercetare, tematici de examene, concursuri, cursuri de perfecţionare, etc.

Ne adresăm şi celor mai activi dintre colegii noştri, care au reuşit prin muncă şi perseverenţa să creeze societăţi comerciale prospere; să sprijine prin donaţii apariţia revistei "FARMACIA". La rândul ei, revista le poate găzdui opiniile asupra dezvoltării profesiei în noile condiţii socio-economice ale ţării şi reclame realizate la un nivel grafic corespunzător.

Fiecare dintre Dumneavoastră poate contribui la redresarea şi îmbunătăţirea revistei "FARMACIA".

Vă aşteptăm

REDACŢIA

ANIVERSĂRI, 1993

1. Profesorul Dr.doc.Al.Mavrodin,n.1.V.1899,împlineşte 94 ani
2. Profesorul Dr.doc.Victor Ciocănelea,n.29.IX.1901, împlineşte 92 ani
3. Acad.Milcu Ştefan,n.3/15.VIII.1903, împlineşte 90 ani
4. Profesorul Dr.doc.D.Gr.Constantinescu,n.2.II.1909, împlineşte 84 ani
5. Conf.Dr.N.Ţuchel,n.29.XI.1911, împlineşte 82 ani
6. Conf.Dr.doc.Cl.Brăileanu,n.20.III.1914, împlineşte 79 ani

COMEMORĂRI, 1993

Din străinătate

1. Paracelsus Teophrastus B.von Hohenheim (1493-1541), 500 ani de la naştere
2. Lavoisier Ant.Laurent (1743-1794), 250 ani de la naştere
3. Justus von Liebig, (1803-1873), 190 ani de la naştere
4. Chatin Adolph (1813-1901), 180 ani de la moarte
5. Parmentier Antoine (1737-1813), 180 ani de la moarte
6. Tiffeneau Marc (1873-1945), 120 ani de la naştere
7. Maurice-Marie Janot (1903-1978), 90 ani de la naştere

Din ţară

1. Scavinschi Daniil (?-1838), 155 ani de la moarte
2. Nicolescu Dimitrie (1843-1898), 150 ani de la naştere
3. Babeş Aurel (1853-1925), 140 ani de la naştere
4. Trausch Adolf (1836-1908), 85 ani de la moarte
5. Cantacuzino Ioan (1863-1934), 130 ani de la naştere
6. Nicolau Dimitrie (1863-1917), 130 ani de la naştere
7. Grigorescu-Elvir Vasile (1873-1959), 120 ani de la naştere.
8. Mihalovici Aristide (1877-1953), 40 ani de la moarte
9. D.M.Ionescu (1878-1969), 115 ani de la naştere
10. Gh.P.Grinţescu (1878-1956), 155 ani de la naştere
11. Vorel Constantin (1883-1963), 110 ani de la naştere
12. Pamfil Gh. (1883-1965), 110 ani de la naştere
13. Belcot Emil (1883-1955), 110 ani de la naştere
14. Ionescu-Matiu Al. (1883-1975), 110 ani de la naştere
15. Ciogolea Gh. (1898-1977), 95 ani de la naştere
16. Teodorescu N. (1919-1973), 20 ani de la moarte
17. Monciu Dragoş (1917-1983), 10 ani de la moarte
18. Puşcaru Enache (1912-1988), 5 ani de la moarte

C. I.

Cercetări privind caracterizarea unei noi baze de unguent

ANETA VERBUŢĂ, MARIA GROSU
Facultatea de Farmacie Iaşi

Rezumat

S-a obţinut o nouă bază de unguent hidrogelică dintr-un sort de polioxietilenglicol în proporţie de 25%, gelificat cu glicerină, care s-a comparat sub aspectul unor proprietăţi fizico-chimice şi reologic cu baza de unguent preparată din sortul de polioxietilenglicol cu aceeaşi masă moleculară, de provenienţă Hoechst, în aceleaşi condiţii tehnologice.

Parametrii de caracterizare determinaţi au valori apropiate, uneori aceleaşi pentru ambele baze de unguent cercetate.

Summary

A new hydrogelic ointment base has been obtained, using a polyoxiethylenglycol of 25% percentage, gelatined with glycerine. It has been compared from the point of view of physical-chemical characteristics and aspect with the ointment base prepared from polyoxiethylenglycol, with the same molecular mass, of Hoechst origin, under teh same technological conditions.

The determined parameters of characterization present close, and sometimes the same values for both bases of researched ointment.

- *Unguente*
- *Polioxietilenglicol*

Numeroase lucrări ale lui Gstirner /1/,Jaspersen /2/, Chalabala /3/ ş.a. din literatura de specialitate prezintă tablouri variate ale bazelor de unguent.

Realizarea continuă de noi excipienţi soluţionează probleme ca largirea gamei de compatibilitate,stabilitatea pe timp îndelungat a principiilor active şi rezolvarea imperativelor terapeutice de acţiune la suprafaţă sau la distanţă.

Imbogăţirea permanentă a arsenalului de excipienţi pentru unguente devine necesară şi datorită apariţiei continue a produselor de sinteză terapeutic active sau cu rol adjuvant de tipul tensidelor.In acest context, am luat în studiu posibilităţile de valorificare în scop farmaceutic a unui polimer realizat la Combinatul Petrochimic Brazi.

MATERIAL ŞI METODĂ

Materialul cercetat este un sort polioxietilenic indigen gelificat în proporţie de 25% cu glicerină anhidră. Rezultă baza de unguent pe care am numit-o convenţional "baza B".Pentru comparaţie, am preparat în aceleaşi condiţii glicerogel cu polimerul similar al firmei B.A.S.F.(Austria)- bază de unguent ce am notat-o convenţional "baza A".

Ambele baze sunt de culoare albă, sidefoasă cu caracter filant mult mai pronunţat decât al vaselinei, fără miros, cu gust dulce; manifestă hidrofilie, sunt hidrosolubile, lavabile.

Aceste calităţi prognozează penetraţia transepidermică bună a substanţelor active.

In vederea aprecierii calităţilor celor două baze de unguent le-am supus analizei fizice de structură microscopică în lumină polarizată. S-a utilizat microscopul S.R. 0211 - 67 IOR la care s-a adaptat lentila polarizantă. Mărirea a fost de 450x. Analiza microstructurii s-a făcut atât la bazele ca atare, cât şi în amestec cu vaselină şi lanolină în proporţie de 10%.

pH-ul celor două baze de unguent a fost determinat la pH-metru electronic Radelkis, într-o soluţie rezultată prin dizolvarea a 1 g unguent în 20 g apă distilată.

Caracterele reologice s-au apreciat prin evaluarea extensibilităţii, tensiunii limite de alunecare şi penetrometric.

Cercetările extensometrice la unguente tind să evalueze specific capacitatea de întindere când acestea sunt supuse la acţiunea unor presiuni exterioare. In determinările noastre am utilizat extensometrul preconizat de A.Del Pozo şi Sunné /4/ prin aplicarea greutăţii de 200 g, timp de 1 minut, conform definiţiei indicelui de extensibilitate după J.M a Sunné /5.6/. Calculul suprafeţei elipsoidale ocupată de unguent s-a făcut conform formulei dată de Cerezo /7/.

Gradul de consistenţă al bazelor propuse de noi l-am evaluat penetrometric utilizând un penetrometru cu con,reprodus la nivelul laboratorului de Tehnică farmaceutică Iaşi după unele date tehnice ale penetrometrului automat AP 4/2 R.U. folosind un recipient cilindric, cu dimensiunile 5/16 cm. Penetrometrul utilizat este un con de oţel cu greutate de 125 g, înălţimea de 43,8 mm, generatoarea (G) de 46,2 mm şi raza (R) de 14,75 mm. S-a determinat înălţimea şi volumul conului penetrat.

Rezistenţa unguentelor la ungerea pe piele sau mucoase am evaluat-o prin determinarea tensiunii limită de alunecare. Acest parametru reprezintă rezultanta în echilibru a forţelor de coeziune intermoleculară pe secţiunea unguentului care, depăşită de o forţă exterioară ce acţionează asupra unguentului, apare ca o rezistenţă împotriva tendinţei de

alunecare a straturilor de unguent, provocând forfecarea acestora. Folosind un dispozitiv reprodus la Laboratorul de Fizică Iaşi după indicaţiile din literatură /8/, valoarea tensiunii limite de alunecare s-a calculat după relaţia:

$$\theta = \frac{G._{maxim} + g._{tal} - f}{S} \bullet 981 \text{ dyne/cm}^2$$

unde: θ = tensiune limită de alunecare în dyne/cm^2
S = suprafaţa unguentului întins pe lamele de sticlă
f = corecţia rulmentului
g_{tal} = greutatea talerului
G_{maxim} = greutatea pe taler în momentul când lama alunecă

Precizăm că am calculat forţa totală de frecare ce are loc în dispozitiv găsind valoarea de 3,2.

Suprafaţa de aplicare a unguentului a fost de 20,3 mm^2.

Grosimea stratului de unguent între cele două lame determinată micrometric, a fost de 1,6 mm.

Pentru toleranţa biologică locală, s-a aplicat prin masaj la un lot de 10 şobolani, de două ori pe zi fiecare din bazele de unguent, după o tehnică determinată. Pentru analiza comparativă a influenţei histologice la pielea de şobolan s-a aplicat la acelaşi animal, pe piciorul stâng, baza A şi pe piciorul drept, baza B. In urma rezultatelor favorabile obţinute la examenul pe animal (raportate într-o altă notă) s-a aplicat în Clinica Dermatologică Iaşi pe pielea umană sănătoasă timp de 14 zile, câte 0,5 g unguent pe o suprafaţă de 8 cm^2.

REZULTATE ŞI DISCUŢII

La analiza microscopică s-a pus în evidenţă structura gelică atît la bazele ca atare, cât şi la asocierile cu lanolină sau vaselină. Structura de reţea a fracţiei solide este omogen arborizată.

In tabelul I se prezintă valoarea indicelui de extensibilitate al bazelor ca atare şi în asociere cu principalii excipienţi (lanolina şi vaselina), la temperaturi diferite.

Din tabel se constată că baza B, indigenă, are o extensibilitate uşor redusă faţă de baza A. Vaselina creşte indicele de extensie la ambele baze, iar lanolina îl reduce sensibil. Se constată analogie de comportament între baze, indiferent de temperatură.

Tabelul I

Indicii de extensibilitate

Baza de unguent	Ie_1 (mm^2) la 20°C			Ie_2 (mm^2) la 25°C		
	Proba			Proba		
	1	2	x	1	2	x
BAZA A	964	962	963	1020	1010	1015
BAZA B	886	882	884	980	984	982
Baza A + vaselină 10%	998	996	997	1120	1140	1130
Baza A + lanolină 10%	950	954	952	1000	1110	1005
Baza A + ulei vaselină 10%	1000	1015	1012	1030	1040	1035
Baza B + vaselină 10%	990	986	988	1020	1015	1017
Baza B + lanolină 10%	930	926	928	960	956	958
Baza B + ulei vaselină 10%	980	978	979	1050	1040	1045

Valorile experimentale ale tensiunii limită de alunecare sunt prezentate în tabelul II.

Tabelul II

Tensiunea limită de alunecare (două determinări)

Baza de unguent	G_{maxim} (g)			θ (dyne/cm^2)
	G_1	G_2	G	
Baza A	75	80	77,5	36,98
Baza B	58	60	59	29,58

Din tabel se constată că determinările sunt reproductibile, ceea ce atestă omogenitatea bazei, iar forţa de aplicare în vederea etalării bazelor de unguent este aproximativ redusă în cazul ambelor experimente.

Rezultatele experimentale ale determinărilor penetrometrice sunt prezentate în tabelul III.

Tabelul III

Determinări penetrometrice

Baza de unguent	Caracteristicile conului penetrant (mm)			
	g	d	h	v (mm^2)
Baza A	39	24,9	36,97	481,7
Baza B	37	23,6	35,1	433,6

unde: g = generatoarea; d = diametrul; h = înălţimea; v = volumul (conului penetrat în unguent)

Din tabel se constată că valorile penetrometrice ale bazei indigene sunt mult apropiate de cele ale bazei firmei B.A.S.F. şi pot îndeplini aceeaşi funcţie.

pH-ul bazei de unguent A a fost 5,85 iar al bazei B a fost 5,65. După preparare şi în timpul celor 3 luni de conservare în care s-au făcut determinări, la urmăririle sistematice privind toleranţa biologică pe pielea de şobolan şi apoi pe cea umană nu s-au semnalat reacţii secundare locale sau generale (cercetările histologice asupra influenţei locale sau sistemice în urma aplicării bazelor A şi B pe pielea de şobolan vor constitui subiectul unei alte comunicări).

CONCLUZII

S-au realizat două baze de unguent în concepţie proprie: una fiind brevetată (baza A), iar baza B înscrisă la OSIM, prin cerere de brevet complementară.

Ambele baze sunt albe sidefoase, filante, hidrosolubile, lavabile, cu proporţie mare de glicerină, motiv pentru care OSIM Bucureşti le-a dat denumirea de "baze de unguent de penetraţie".

Bazele de unguent A şi B au valori ale indicelui de extensibilitate, penetrometriei şi pH-ului apropiate, care se menţin în procesul conservării.

Prin compoziţie şi tehnica de preparare, bazele nu necesită conservanţi, chiar după păstrare timp de 2 ani.

B I B L I O G R A F I E

1. GSTIRNER F. - Pharm.Ztg. 1960, 49, 1438
2. JARSPERSEN H.P. - Apt.Tzg., Schweiz. 1968, 7, 239
3. CHABALALA M. - Pharma International, 1979, 6, 528
4. DEL POZO, SUNNE J. M-a - Galenica Acta, 1955, 8, 7
5. SUNNE J. M-a, FRIGILS J., GARCIA GERNANDEZ M-a. P. - Congrese International de Ciencias Farmaceutica, Pisa 4-8 Sept. 1961, Extras XXI
6. SUNNE J.M-a-Internazionale Kongres der Pharmaceutischen Wissenschaften, Münster, 9-14 Sept.1963, Extras XXIII
7. CERENZO A., SUNNE J. M-a - Ars Pharm, 1969, 10, 183-217
8. POPESCU C., PISLARASU NADEJDA, GHERGHINIU E. - Farmacia, Buc., 1965, 9, 557-567

Otrava şi viaţa

Prof.dr.doc.Marţian Cotrău
Editura Fundaţiei "Chemarea", Iaşi, 1993, 168 p., 500 lei

Intr-un număr redus de pagini, profesorul de toxicologie M. Cotrău a adunat cele mai interesante povestiri şi mărturii despre otrăviri celebre extrase din autori nu mai puţin celebri, din antichitate până în zilele noastre.

Expuse sub formă de "tablete" de o incontestabilă valoare istorică,literară şi ştiinţifică,extrasele selectate de autor, versuri,proză sau prelucrări sunt deopotrivă de importante pentru cultura generală a fiecărui intelectual, dar şi captivante pentru orice cititor.

Autorul aduce în paginile cărţii sale extrase din autorii: Ovidiu, Pliniu cel Bătrân, Lucreţiu, Virgiliu, Homer, Plutarh, Platon, Aristofan, Diogene Laertiu, Titus Livius, Horaţiu, Marţial, Juvenal, Suetoniu, Tacit, Shakespeare, Guicciardini, Machiavelli, Molière, Miron Costin, Neculce, Gasparus Kramer, Poë, Madame de Sevigné s.a.

Intervenţiile autorului sunt discrete şi deosebit de utile, mai ales în prelucrarea unor materiale.

Bibliografia numără 103 titluri.

Primul capitol este dedicat otrăvii şi otrăvurilor, în care autorul face o trecere în revistă ,istoric, cazurile clasice.

Cartea, deşi ştiinţifică, este literară şi instructivă şi de aceea se adresează cititorilor de orice profesie şi de orice vârstă.

C. I.

Combinaţii complexe ale cuprului cu antibiotice de tip ß-lactamic

VICTORIA ALDEA
Facultatea de Farmacie Bucureşti

Rezumat

S-au obţinut o serie de combinaţii complexe ale cuprului cu: meticilină, oxacilină, cloxacilină, carbenicilină, aparţinând următoarelor tipuri generale: CuL_2, $Cu_2L(OH)_2$, $Cu_2L(OH)H_2O$ şi Cu_2L_3.

Compuşii obţinuţi au fost caracterizaţi prin analiză chimică elementară, măsurători de conductivitate electrică moleculară, determinări de momente magnetice, spectre electronice şi de vibraţie.

Pe baza datelor obţinute s-au propus formulele de structură pentru combinaţiile complexe prezentate.

Summary

A new series of copper complex combinations has been obtained: meticilinum, oxacillinum, cloxacillinum, carbenicillinum of a general type: CuL_2, $Cu_2L(OH)_2$, $Cu_2L(OH)H_2O$ and Cu_2L_3.

The obtained compounds have been obtained by elementary chemical analysis, by measurements of molecular electrical conductivity, by magnetic moments determinations,by electronic and vibration analysis/ spectrum.

The obtained results confirmed the structure formula for the complex presented combinations.

Resumé

Ont été obtenu des nouveaux combinations complexes de cuivre avec: meticillinum, oxacillinum, cloxacillinum, carbenicillinum, de type generale: CuL_2, $Cu_2L(OH)_2$, $Cu_2L(OH)H_2O$ et Cu_2L_3.

Les composés obtenus ont été caracterisés par l'analyse élémentaire quantitative, des mesures de conductivité électrique moleculaire, des determinations de moments électriques, d'analyse spectrale en IR et UV.

Les resultats obtenus confirment les formules de structure pour les combinations complexes présentés.

- *Peniciline*
- *Combinaţii complexe ale cuprului*

Literatura de specialitate semnalează un număr redus de studii referitoare la capacitatea cuprului de a forma combinaţii complexe cu peniciline şi acestea numai în soluţie. Datorită acestui fapt, ne-am propus efectuarea unui studiu în scopul stabilirii condiţiilor de obţinere şi caracterizare a combinaţiilor pe care acest element le poate forma cu:

meticilina, oxacilina, cloxacilina şi carbenicilina.

Pentru a stabili natura combinaţiilor care se pot forma în astfel de sisteme, sinteza a fost efectuată în condiţii experimentale în ceea ce priveşte următorii parametrii: raportul componentelor, natura anionului, temperatura, timpul de menţinere al combinaţiei în mediul de reacţie.

PARTEA EXPERIMENTALĂ

In urma cercetărilor efectuate, a fost obţinută o serie de combinaţii complexe care se încadrează în următoarele formule generale:

CuL_2	(L = meticilină, oxacilină, cloxacilină)
$Cu_2L(OH)_2$	(L = meticilină, oxacilină, cloxacilină)
$Cu_2L(OH)H_2O$	(L = carbenicilină)
Cu_2L_3	(L = meticilină, carbenicilină)

Combinaţiile obţinute au fost caracterizate prin analiză chimică elementară, spectre electronice, spectre de vibraţie, spectre de rezonanţă electronică de spin, determinări de conductivitate electrică moleculară, determinări de momente magnetice.

Din examinarea rezultatelor obţinute, referitoare la natura speciilor separate, în corelaţie directă cu condiţiile experimentale se desprind următoarele tendinţe privind contribuţia parametrilor menţionaţi:

- deşi raportul componentelor Cu^{2+}: L realizat în amestecul de reacţie a fost acelaşi pentru toate sistemele considerate, anume Cu^{2+} : 2 L, combinaţiile separate au compoziţii diferite, corespunzătoare formulelor indicate;
- natura speciei separate pare să nu depindă de anionul sării CuX_2, astfel folosind $CuCl_2$, $CuSO_4$, $Cu(NO_3)_2$ se obţin combinaţii de tipul CuL_2, în timp ce combinaţiile complexe rezultate în urma reacţiei penicilinelor cu acetatul de cupru sunt de tipul Cu_2L ; această diferenţă în comportare ar putea fi atribuită pH-ului realizat în mediu de reacţie. Astfel, în cazul folosirii acetatului de cupru, pH-ul mediului de reacţie este cuprins între 6 - 6,5 , în timp ce pH-ul soluţiilor rezultate în cazul folosirii celorlalte combinaţii ale cuprului, este cuprins între 2,5 -3.
- compoziţia acestor combinaţii, în sensul raportului molar Cu^{2+} : L realizat, pare să depindă de timpul menţinerii combinaţiei respective în mediul de reacţie.

Astfel, în cazul reacţiei meticilinei cu: sulfat, clorură sau azotat de cupru, combinaţia separată imediat din mediul de reacţie corespunde unui raport al componentelor de 1 : 2, pe când menţinerea combinaţiei în soluţie circa două ore conduce la un raport molar al componentelor de 2 : 3, combinaţia separată fiind de tipul Cu_2L_3.

Sinteza combinaţiilor complexe ale cuprului (II) cu cele patru peniciline în domeniul de temperatură 20-40°C, nu determină modificări în compoziţia acestora, ci numai în viteza de reacţie.

REZULTATE ŞI DISCUŢII

Conductivitatea electrică moleculară.

In scopul confirmării formulării atribuite combinaţiilor studiate au fost efectuate determinări de conductivitate electrică moleculară. Rezultatele au fost interpretate pe baza datelor existente în literatură, referitoare la limitele între care se încadrează valorile conductivităţii pentru diferitele tipuri de electroliţi.

Din examinarea datelor, cu privire la conductivitatea electrică moleculară determinată folosind soluţii metanolice şi în dimetilformamidă, rezultă că aceşti compuşi sunt neelectroliţi.

Spectre electronice

Caracteristic pentru combinaţiile complexe ale Cu(II) este faptul că acestea nu adoptă o structură geometrică perfectă. Astfel, în cazul combinaţiilor tetracoordinate, determinările structurale exacte arată că atât cele cu structură tetraedrică, cât şi cele cu structură plan-pătrată prezintă totdeauna distorsiuni apreciabile de la structurile geometrice perfecte.

Majoritatea combinaţiilor complexe ale cuprului(II) studiate în această lucrare prezintă o singură bandă de absorbţie şi un umăr, de regulă la energii mai scăzute. Din examinarea spectrelor electronice în reflexie, înregistrate pentru combinaţiile penicilinelor studiate cu ionul de cupru, se pot face următoarele aprecieri:

- banda care apare le circa 13200 cm^{-1} şi umărul care apare la circa 11500 cm^{-1} în spectrele compuşilor de tip CuL_2 pledează pentru o configuraţie octaedrică. Această afirmaţie este sprijinită şi de valorile momentelor magnetice cuprinse între 1,89 şi 1,93 MB, care sunt normale pentru ionul de Cu(II) într-o înconjurare octaedrică /1/.

Pentru combinaţiile $Cu_2L(OH)_2$ şi $Cu_2L(OH)H_2O$, la obţinerea cărora s-a utilizat acetatul de cupru, datorită hidrolizei ionului acetat, pe baza informaţiilor din literatură /2/ este de aşteptat o hidroliză a ciclului ß-lactamic din molecula antibioticului,determinată de prezenţa ionilor HO^-. In aceste condiţii, devine posibilă coordinarea ligandului la doi ioni de cupru. Spectrele electronice înregistrate pentru aceste combinaţii caracterizate prin simplitatea lor pot fi interpretate pe baza unei înconjurări tetraedrice pentru ionul Cu^{2+}, iar asemănarea lor indică aceeaşi structură.

Banda care apare la circa 15600 cm^{-1}, cu un umăr la circa 12100 cm^{-1} în spectrele combinaţiilor de tip Cu_2L, pledează pentru o configuraţie tetraedrică distorsionată axial. Valorile momentelor magnetice scăzute, cuprinse între 1,44 şi 1,5 MB, indică o interacţie între ionii de cupru situaţi într-o înconjurare tetraedrică.

Spectre de vibraţie

Pentru a obţine date suplimentare referitoare la stereochimia

combinaţiilor studiate, în special pentru a stabili modul de coordinare al liganzilor, au fost înregistrate spectrele lor de vibraţie.

Din examinarea poziţiei benzilor în spectrul liganzilor liberi ca şi în spectrele combinaţiilor de cupru, se desprind următoarele:

- banda amidă I, care la antibioticele lactam-tiazolidinice în stare liberă apar în regiunea 1640-1675 cm^{-1} sub forma unei benzi largi, se deplasează în spectrele compuşilor de cupru spre numere de undă mai mici.
- în domeniul în care apare banda amidă II (1492-1550 cm^{-1}) se constată deplasarea benzilor către numere de undă mai mari în spectrele tuturor combinaţiilor studiate astfel.
- o situaţie asemănătoare se constată referitor la banda amidă III şi anume deplasarea acesteia către numere de undă mai mici.

Al doilea domeniu spectral important din punctul de vedere al elucidării structurii combinaţiilor studiate este acela în care absorbţia este atribuită vibraţiilor scheletului lactam-tiazolidină, din examinarea cărora se desprinde următoarea concluzie: benzile care apar în domeniul 1070-1130 cm^{-1} sunt deplasate în spectrul combinaţiilor de cupru către numere de undă mai mari.

Cel de al treilea domeniu spectral important este regiunea în care absoarbe grupa carbonil. De obicei, frecvenţele de întindere δ (C=O) apar în regiunea 1600-1800 cm^{-1}.

In urma formării combinaţiilor complexe frecvenţele grupării carbonil-lactamă sunt puternic afectate după cum urmează: o deplasare către numere de undă mai mici în spectrele combinaţiilor $Cu(met)_2$ şi $Cu(met)_3$, o deplasare către numere de undă mai mari în spectrele combinaţiilor $Cu(clox)_2$ şi $Cu(oxa)_2$ şi dispariţia acestor benzi în spectrul celorlaţi compuşi: $Cu_2(met)$, $Cu_2(oxa)$, $Cu_2(clox)$, $Cu_2(carb)$.

Din examinarea spectrelor de vibraţie ale combinaţiilor studiate comparativ cu spectrele liganzilor liberi, se pot desprinde câteva concluzii asupra celor mai probabile centre de coordinare ale penicilinelor la ionul de cupru şi anume:

a) în cazul combinaţiilor de tip CuL_2, atomii donatori par să fie:
- oxigenul grupării ß-lactamă;
- azotul grupării amidă şi
- oxigenul din gruparea metoxi în cazul meticilinei şi respectiv oxigenul grupării amidă în cazul oxacilinei şi cloxacilinei.

b) în cazul combinaţiilor de tip $Cu\ L_2$, atomii donori pentru cei doi ioni metalici sunt:
- oxigenul metoxi (la meticilină) sau oxigenul carboxil (la carbenicilină) sau oxigenul amidă (la oxacilină sau cloxacilină);
- azotul amidic;
- oxigenul grupării ß-lactamic (care în urma hidrolizei a devenit grupare carboxil, cu ruperea legăturii C - N din ciclul ß-lactamtiazolidinic; respectiv:
- cel de al doilea oxigen din gruparea carboxil (provenit din gruparea ß-lactamă);
- azotul din ciclul ß-lactamtiazolidinic şi
- un oxigen al grupării carboxil existent iniţial.

Sinteza complecşilor

$Cu(meticilină)_2$. La soluţia obţinută prin dizolvarea a 1 g meticilină în 5 ml apă distilată se adaugă o soluţie obţinută din 0,2 g clorură de cupru, 0,3 g azotat de cupru sau 0,3 g sulfat de cupru şi 5 ml apă distilată. Se obţine o substanţă de culoare bleu-verde care este filtrată imediat, spălată cu apă distilată şi uscată la temperatura camerei.

Cu_2(meticilină)$_3$. Dacă substanţa bleu-verde obţinută din sinteza anterioară este menţinută în soluţie cel puţin trei ore, se observă o modificare a culorii care devine verde închis. Substanţa este separată şi spălată cu apă distilată.

Cu_2(meticilină). Se dizolvă 1 g meticilină în 10 ml apă distilată. La această soluţie se adaugă soluţia obţinută din 1 g acetat de cupru dizolvat în 10 ml apă; în timp se separă o substanţă de culoare verde care se intensifică până la verde-negru. Substanţa este separată după 24 de ore, spălată cu apă distilată şi uscată în aer.

Cu(oxacilină)$_2$. La soluţia obţinută prin dizolvarea a 1 g oxacilină în 10 ml apă se adaugă soluţia obţinută din 0,2 g clorură de cupru, sau 0,3 g azotat de cupru, sau 0,3 g sulfat de cupru şi 10 ml apă. Se obţine o soluţie de culoare bleu care se filtrează iar substanţa separată se spală cu apă.

Cu_2(oxacilină). Se dizolvă 1 g oxacilină în 10 ml apă. La această soluţie se adaugă soluţia obţinută din 1 g acetat de cupru dizolvat în 10 ml apă. Substanţa verde obţinută este separată prin filtrare după cel puţin 3 ore. Este spălată cu apă distilată şi uscată în aer.

Cu(cloxacilină)$_2$. La soluţia obţinută prin dizolvarea 1 g cloxacilină în 10 ml apă se adaugă fie soluţia obţinută din 0,2 g clorură de cupru dizolvată în 10 ml apă, fie soluţia obţinută din 0,3 g sulfat de cupru sau 0,3 g azotat de cupru în 10 ml apă distilată. In toate cazurile se obţine o substanţă de culoare bleu-intens, care se separă şi se spală cu apă distilată.

Cu_2(cloxacilină). Dacă la soluţia de cloxacilină 1 g în 10 ml apă se adaugă soluţia de acetat de cupru (1 g) în 10 ml apă se obţine o substanţă de culoare albastru-deschis, care imediat îşi schimbă culoarea ajungând la verde-închis. După filtrare şi spălare cu apă distilată substanţa este uscată la temperatura camerei.

Cu_2(carbenicilină)$_3$. La soluţia obţinută prin dizolvarea a 1 g carbenicilină în 10 ml apă se adaugă soluţia obţinută prin dizolvarea a 0,2 g clorură de cupru în 10 ml apă, sau soluţie obţinută din 0,3 g azotat de cupru dizolvat în 10 ml apă. Se formează o substanţă de culoare bleu-verde care este separată prin filtrare, spălare cu apă distilată şi uscare.

Cu_2(carbenicilină). La soluţia de carbenicilină obţinută dintr-un gram de substanţă în 10 ml apă se adaugă soluţia de acetat de cupru, 1 g substanţă în 10 ml apă. Se separă o combinaţie de culoare verde după cel puţin 3 ore şi se spală cu apă distilată.

Datele analizei cantitative sunt prezentate în tabelul I.

Tabelul I

D a t e a n a l i t i c e

Combi-naţia	Cupru %		Carbon %		Azot %		Sulf %	
	calc.	găsit	calc.	găsit	calc.	găsit	calc.	găsit
$Cu(met)_2$	7,02	7,17	45,11	49,45	6,19	6,07	7,07	7,48
$Cu_2(met)_3$	9,16	9,89	44,16	53,60	6,05	6,17	6,91	5,44
$Cu_2(met)$	23,20	24,04	37,23	32,25	5,11	4,85	5,86	6,71
$Cu(ox)_2$	6,65	6,89	48,29	49,32	8,87	8,62	6,77	7,28
$Cu_2(ox)$	22,32	23,21	40,14	45,71	7,38	7,50	5,63	5,71
$Cu(clox)_2$	6,20	6,19	44,90	42,23	8,26	7,92	6,30	6,23
$Cu_2(clox)$	21,06	20,95	42,30	42,30	7,79	7,81	5,93	6,17
$Cu_2(carb)_3$	9,10	9,10	43,96	43,08	6,02	6,30	6,88	7,11
$Cu_2(carb)$	23,11	23,82	37,13	35,92	5,09	4,97	5,82	5,78

CONCLUZII

Au fost sintetizaţi 9 compuşi ai cuprului cu antibiotice de tip ß-lactamic. Aceşti compuşi nu sunt citaţi în literatura de specialitate cercetată. Structura propusă a fost confirmată de rezultatele analizei cantitative, spectre electronice, spectre IR şi conductivitate electrică moleculară.

B I B L I O G R A F I E

1. TOMLINSON A.A.G., HATHAWAY B.J.J. - Chem.Soc. 1968 (A) 1685
2. NIEGEL P., GERSMANTEL A., PROCTOR P., PAGE M.J. - Chem.Soc.1980 (II) 1725

Aplicarea unor reactivi cromatografici la identificarea unor uleiuri volatile integrale

INGRID LUX, HONORIUS POPESCU
Facultatea de Farmacie, Cluj-Napoca. Disciplina de Farmacognozie, Fitoterapie şi Istoria Farmaciei

Rezumat
Pe 15 uleiuri volatile au fost încercaţi mai mulţi reactivi chimici diferiţi. Acidul sulfuric, verdele de bromcrezol, vanilina, aldehida anizică şi clorura de litiu, utilizate în anumite condiţii, se comportă ca reactivi generali şi specifici ai uleiurilor volatile.

Summary
More different chemical reagents have been tested on 15 volatile oils. The sulphuric acid, the bromgreen of chrezol, the vanillin, the anysic aldehyde and the lithium chloride, used under certain conditions, act as general and specific to volatile oils reagents.

Uleiuri volatile
Reacţii chimice specifice

Până în prezent s-au izolat circa 3000 uleiuri volatile din care se utilizează aproximativ 150. Dintre acestea cam 50 sunt destinate uzului medicinal /7/. Oficiale în F.R. IX sunt 14; în lucrarea de faţă sunt luate în studiu 8 dintre acestea, precum şi alte uleiuri volatile de provenienţă românească.

Ideea identificării şi caracterizării uleiurilor volatile integrale nu e nouă.

S-a experimentat interacţiunea acestor uleiuri cu metalele /10/, precum şi cu aliaje ale acestora /12/, constatându-se că uleiurile volatile sunt foarte corosive.

Aceste experimente evidenţiază unele proprietăţi redox ale uleiurilor volatile, fără însă a le caracteriza specific. Mai târziu s-a pus la punct chiar un procedeu oxidimetric pentru determinarea uleiurilor volatile în condimente /3/.

S-a încercat determinarea nefelometrică a conţinutului în ulei volatil la unele specii de Rosa şi de Basilicum /2/, determinare care se bazează pe proprietatea nemiscibilităţii uleiurilor volatile cu apa. Această proprietate, de asemenea, nu le este specifică.

Capacitatea uleiurilor volatile de a da reacţii de culoare a fost sesizată şi în 1939 de către prof. Müller. Acesta experimentează reactivul EM (pDMABA în acid acetic glacial + acid fosforic în acid acetic glacial) pe 195 de uleiuri volatile şi sugerează ideea ca această reacţie să fie aplicată în scopul unor determinări cantitative. Cercetătorii de la Schimmel Berichte nu recunosc importanţa acestei reacţii decât în diferenţierea geraniolului de nerol, respectiv a α-iononei de ß-iononă /4/

In acest sens, reacţia de culoare a mai fost aplicată şi la diferenţierea uleiurilor volatile, respectiv a pulberilor de Ilicium verum şi de Ilicium religiosum /6/.

In 1984, se semnalează într-o lucrare aplicarea reactivului Schiff pe uleiuri integrale şi pe amestecuri de componente cu scopul punerii în evidenţă a anumitor componente /9/.

Din acest punct de vedere, cromatografia pe strat subţire din acest domeniu se bazează pe proprietatea uleiurilor volatile de a da reacţii de culoare cu anumiţi reactivi, culori considerate stabile pentru respectivul compus /11/.

Pe de altă parte, uleiurile volatile nu sunt caracterizate ca grup general decât prin proprietăţi senzoriale şi constante fizice, în timp ce din punct de vedere chimic nu sunt semnalate ca reactivi generali decât tinctura de Alkanna şi reactivul Sudan III /8/, care însă dau aceleaşi reacţii şi cu uleiuri grase.

După cum se va vedea în lucrare, uleiurile volatile se prezintă ca un grup de substanţe capabile să reacţioneze chimic, astfel încât unii reactivi să poată fi consideraţi de interes general.

MATERIAL ŞI METODĂ

Uleiurile volatile pe care au fost efectuate cercetările au fost obţinute de Intreprinderea Plafar din Orăştie din recolta anului 1990. Este vorba de următoarele uleiuri volatile: *Anisi aetherol.(Pimpinella anisum),Anethi aetherol.(Anethum graveolens),Carvi aetherol.(Carum carvi), Coriandri aetherol.(Coriandrum sativum),Foeniculi aetherol. (Foeniculum vulgare),Hyssopi aetherol.(Hyssopi offic),Lavandulae aetherol.(Lavandulae sp.), Melissae aetherol. (Melissae officinalis), Salviae sclareae aetherol.(Salvia sclarea), Thymi aetherol.(Thymus vulgaris), Ocimi basilici aetherol.(Ocimum basilicum), Abiei albae aetherol.(Abies alba), Juniperi aetherol.(Juniperis communis),Pini montanae aetherol.(Pinus montana)*.

Ca metodă de lucru, uleiurile au fost aduse în soluţie 10% în alcool etilic concentrat şi tratate cu următorii reactivi: acid sulfuric concentrat, vanilină clorhidrică /13/, aldehidă anisică p.a., D.N.F.H. 0,4% în etanol /13/, resorcinol 1% în metanol /14/, acid acetic glacial p.a., clorură ferică 3% /14/, iod 1% în alcool concentrat /13,14/, fenolftaleină /14/, verde de bromcrezol 0,04% în etanol /13/, albastru de bromtimol /13/, azotat de argint 2% în alcool conc. /13/, molibdat de sodiu 1% în acid sulfuric, metilorange 0,1% în etanol /13,14/, ß-naftol 2% în etanol /14/, carbonat de litiu în acid clorhidric conc. şi în alcool conc.+acid sulfuric 2 n /11/.

Pentru punerea în evidenţă a reacţiilor de culoare, obţinute cu anisaldehida, acestea au fost repetate pe plăci godet (1 pic. soluţie ulei volatil + 1 pic. soluţie acid sulfuric în etanol 1% + 1 pic. anisaldehidă)

Pe lângă uleiurile menţionate s-au făcut reacţii şimilare, pentru comparaţie, pe α-pinen, linalool, *Oleum Helianthi şi Oleum Olivae*.

REZULTATE ŞI INTERPRETARE

In tabelul I sunt date rezultatele reacţiilor

efectuate pe uleiuri volatile ale unor specii aparţinând familiei *Umbelliferae*.

Tabelul I

Reacţii de culoare ale uleiurilor volatile obţinute din specii de *Umbelliferae*

Reactivi	Aeth. Anisi	Aeth. Anethi	Aeth. Apii	Aeth. Carvi	Aeth. Coriandri	Aeth. Foeniculi
Acid sulfuric conc.	inel roşcat	inel cărămiziu	inel brun-roşcat	inel brun	inel brun-roşcat	inel vişiniu
Vanilină clorhidrică	-	violet	roşu-brun	brun-vernil	gălbui	brun-roşcat
Anisaldehida	gălbui	brun-roşcat	brun-roşcat	brun-roşcat	gălbui	brun-roşcat
ß-naftol	-	-	-	-	-	-
Acid acetic glacial	-	-	separare în straturi	-	-	-
Clorură ferică	galben-verzui	portocaliu verzui	-	-	-	-
Iod	-	-	decolorează	decolorează	-	-
Azotat de Ag	-	-	-	-	nuanţă roşietică	nuanţă gălbuie
Molibdat de sodiu	albastru câteva sec.	albastru	albastru	opalescenţă	stratul inferior albastru	după 15 minute albastru
Verde de bromcrezol	galben	verde r albastru(c)	galben	galben (r) verde c	verde	verde
Albastru de bromtimol	decolorare	galben	galben	-	galben	galben
Metil-orange	-	-	decolorare	-	-	-
Rezorcinol	-	-	-	-	roz pal	-
Carbonat de litiu	roz (c) galben (r)	inel slab verzui	portocaliu	nuanţă verzuie	portocaliu	strat sup. brun, opal.brună

Legendă : c=cald; r=rece; Aeth.=aetheroleum;

In tabelul II sunt redate rezultatele reacţiilor efectuate pe uleiuri volatile de la specii din familia *Labiatae*.

Tabelul II

Reacţii de culoare ale uleiurilor volatile obţinute din specii de *Labiatae*

Reactivi	Aeth. Hyssopi	Aeth. Lavandulae	Aeth. Melissae	Aeth. Ocimi basil.	Aeth. Salviae sclareae	Aeth. Thymi	Linalol
Acid sulfuric conc.	inel brun	inel brun-roşcat	inel brun	inel verde apoi albastru	inel roşu-brun	inel roşu-portocaliu	vişiniu
Vanilină clorhidrică	vişiniu	violet	roşu-brun	violet-albastru	violet	violet apoi verde	vişiniu
Anisaldehida	violet-brun	vişiniu	violet-roşu	verde-albăstrui	ruginiu	verde	violet verde brun
DNFH	-	-	-	-	-	-	-
Resorcinol	-	-	-	-	roz cu ac.sulfuric	-	-
ß-naftol	-	-	-	-	-	-	-
Ac.acetic glacial	-	-	-	-	-	-	-
Clorura ferică	-	-	-	-	-	verde, dispare la cald	-
Iod	decolorare	decolorare	decolorare	decolorare	decolorare	decolorare	decolorare
Azotat de Ag	-	-	-	-	-	-	-
Molibdat de sodiu	opalescenţă violet	albastru verzui	albastru verzui	-	inel verde pal	roşiatic	opalescenţă roz
Verde de bromcrezol	albastru(r) galben (c)	albastru(r) galben (c)	albastru(r) verde (c)	galben (r) verde (c)	galben (r) verde (c)	albastru(r) verde (c)	albastru(r) galben (c)
Albastru de bromtimol	verde (r) galben (c)	verde (r) galben (c)	verde (r) galben (c)	verde (r) galben (c)	- -	verde (r) galben (c)	verde (r) galben (c)
Metilorange	-	-	-	-	-	-	-
Carbonat de litiu	roz	verde apoi roşu-portocaliu cu inel galben	gălbui	portocaliu pal	portocaliu-aprins	-	-

In tabelul III sunt redate reacţiile obţinute pe uleiuri volatile provenite de la specii din ordinul *Coniferales*, iar pentru comparaţie sunt şi reacţiile cu α şi ß-pinen.

Tabelul III

Reacţii de culoare ale uleiurilor volatile obţinute din specii de *Coniferales*

Reactivi	Aetheroleum Abiei albae	Aetheroleum Juniperi	Aetheroleum Pini montanae	α-pinen	ß-pinen
Ac.sul-furic conc	inel brun	inel brun	inel brun	inel brun	inel brun
Vanilină clorhidrică	brun-violet	nuanţă violet-portocaliu	brun-roşcat	brun	brun-roşcat
Anisaldehida	verde, violet, portocaliu	portocaliu	bleumarin, verde, portocaliu	portocaliu violet, verde	violet, verde, galben
D.N.F.H.	se separă strat uleios,auriu	opalescenţă brună	se separă strat uleios brun	-	-
Resercinol	-	-	-	inel gălbui	-
Acid acetic glacial	-	-	-	-	-
Iod	-	decolorare	decolorare	decolorare	decolorare
Azotat de Argint	-	-	-	-	-
Molibdat de sodiu	opalescenţă portocalie	cald:roz brun	-	-	-
Verde de bromcrezol	albastru (r),galben (c)	albastru (r),galben (c)	albastru (r),galben (c)	albastru (r),galben (c)	albastru (r),galben (c)
Albastru de bromtimol	galben	galben	galben	-	-
Metil-orange	-	-	-	-	-
Fenol-ftaleină	-	-	-	-	-
ß-naftol	-	-	-	galben	galben
Carbonat de litiu	galben-brun	roz	gălbui	verzui apoi galben	galben-brun

Analizând rezultatele din cele trei tabele se remarcă faptul că reactivii pot fi împărţiţi în trei grupe:

I. toate uleiurile volatile reacţionează cu acidul sulfuric, verdele de bromcrezol, cu anisaldehida şi cu clorura de litiu (respectiv cu sulfatul acestuia)

II, o capacitate apropiată de reacţie o prezintă vanilina cu 14 probe pozitive. Molibdatul de sodiu şi albastrul de bromtimol reacţionează cu 10 uleiuri, iar iodul cu 9

III. o capacitate mică de reacţie prezintă clorura ferică (3 uleiuri volatile), D.N.F.H. şi azotatul de argint (2 uleiuri volatile) şi în sfârşit rezorcinolul (1 ulei volatil)

Fenolftaleina, metilorange-ul şi acidul acetic glacial fie că nu reacţionează deloc, fie că (în cazul ultimelor două) dau reacţii neconcludente.

Acidul sulfuric, verdele de bromcrezol, aldehida anisică, clorura de litiu încadraţi în prima grupă ar putea fi consideraţi, prin comportamentul lor, ca reactivi generali şi specifici ai uleiurilor volatile. Cu atât mai mult cu cât faţă de reactivii Sudan III sau tinctură de Alkanna - citaţi de alţi autori ca reactivi generali - aceştia reacţionează în mod diferit sau de loc cu uleiurile grase.

Vanilina dă coloraţii diferite: cărămiziu, violet, verzui fără ca acestea să fie foarte stabile - cel mai adesea în timp sau la încălzire se închid la culoare.

Aldehida anisică dă coloraţii brune de nuanţe diferite, nediferenţiate şi nu prea expresive cu uleiurile volatile de la umbelifere şi de la conifere, dar cu labiatele apare o paletă întregă de culori (violet, verde, albastru, vişiniu) care în final se stabilizează. Acest fapt a determinat cercetarea acestei reacţii pe placă godet unde rezultatele au fost similare cu cele din eprubetă. In ideea surprinderii curcubeului de culori ce s-au prefigurat în reacţiile în eprubetă, s-a încercat lucrul pe hârtie de filtru cromatografică unde s-a impus diluarea acidului sulfuric. Lucrând cu acid sulfuric 1% în etanol, s-au obţinut coloraţii interesante, stabile şi repetabile. Uleiul de lavandă apare în mod constant ca pată violetă, iar uleiul de salvie ca pată verzuie cu irizaţie roşie. Uleiul de melisă apare sub formă de pată violetă sau gri-verzuie.

Spre deosebire de anisaldehidă, clorura de litiu dă coloraţii interesante şi cu uleiurile volatile ale umbeliferelor atât în eprubetă cât şi pe hârtie de filtru unde s-a lucrat cu soluţie de acid sulfuric 2n în locul acidului clorhidric concentrat. Reacţiile sunt repetabile, dar mult mai puţin stabile în timp.

Tabelul IV

Reacţii cu clorură şi sulfatul de litiu

Aetheroleum	Reacţia în eprubetă Li_2CO_3 1% în HCl conc.	Reacţia pe hârtie de filtru Li_2CO_3 1% în alcool $+H_2SO_4$ 2n
Anisi	roz la cald galben la rece	pată gri cu irizaţie verzuie
Anethi	inel slab verzui	pată violet mai intensă la margine
Apii	portocaliu	pată galben-brună
Carvi	nuanţă verzuie	irizaţii brun-roşiatice
Coriandri	portocaliu aprins	galben-portocaliu
Foeniculi	strat superior brun opalescenţă brună	pată brună
Salviae sclareae	portocaliu aprins	brun apoi violet
Melissae	gălbui	pată brună cu irizaţie violet
Lavandulae	verde apoi roşu-portocaliu cu inel galben	brun cu irizaţie roşie
Ocimi basilici	portocaliu pal	pată vernil cu irizaţie brună
Hyssopi	roz	pată brună cu irizaţie violet
Thymi	gălbui	pată gălbuie
Abiei albaee	galben-brun	brun
Juniperi	roz	roz-violet
Pini montanae	gălbui	pată brună
Linalool	roz	pată roz
α-pinen	verzui, apoi galben	pată brună
ß-pinen	galben-brun	pată brună

Molibdatul de sodiu reacţionează specific cu uleiurile volatile din plantele din familia *Umbelliferae*, dând instantaneu o coloraţie albastră care dispare după câteva secunde, în timp ce uleiurile volatile din familia *Labiatae* reacţionează cu tente albastre, violet sau chiar roşii, iar cele din ordinul *Coniferales* devin portocalii, brune după câteva secunde.

Reacţionează cu 66% din uleiurile cercetate.

Albastrul de bromtimol dă reacţii tot cu 66% din uleiurile volatile cercetate, provocând apariţia de culori albastre sau verzi care la cald se decolorează de la albastru la verde şi adeseori la galben. Cu *Anisi aetheroleum* şi *Apii aetheroleum* dă culori galbene. Interesantă e regenerarea culorii verzi după răcire.

Cum era de aşteptat reacţia cu iodul, care se adresează compuşilor nesaturaţi, se produce prin decolorarea reactivului

Ceilalţi reactivi au o incidenţă prea redusă pentru a fi luaţi în considerare pentru capacitatea lor de a caracteriza această clasă de produse.

CONCLUZII

1. Tinctura de Alkanna şi soluţia de Sudan III sunt considerate până în prezent reactivi generali pentru uleiurile volatile, dar ele nu diferenţiază aceste produse faţă de uleiurile grase.

2. In căutarea unor reactivi generali, au fost luate în lucru 15 uleiuri volatile alese la întâmplare, produse industrial în România.

3. Reacţiile chimice încercate s-au făcut pe soluţii alcoolice cu 10% ulei volatil, în eprubetă, iar la anisaldehidă s-a lucrat în paralel şi pe placă godet şi pe hârtie de filtru cromatografică.

4. Acidul sulfuric, verdele de bromcrezol, anisaldehida, clorura de litiu încercaţi în prima grupă ar putea fi consideraţi, prin comportarea lor ca reactivi generali şi specifici ai uleiurilor volatile.

5. Dintre ceilalţi reactivi, albastrul de bromtimol şi molibdatul de sodiu dau reacţii cu 2/3 din uleiurile volatile luate în studiu şi pot fi luaţi în considerare pentru capacităţile lor analitice.

B I B L I O G R A F I E

1. GILDEMEISTER E.,HOFFMANN Fr.-Die ätherischen Öle,Akademie Verlag, Berlin, 1960, Bd. 11-IIIa
2. GURWITSCH N.,NEPARIDSE N.-Nefelometrische Bestimmung des ätherischen Ölgehaltes in Rosen und Basilikum Pflanzen,Masloboina zirovagia promyslennost (1960),26, 10, 22, după Miltitzer Berichte 1962, 251
3. MISRA R.C.,KRISHNA G.-Oxidimetrisches Verfahren zur Bestimmung von flüchtigen Ölen in Gewürzen, J.Sci.Ind. Research (1938), 20D, 331, după Miltitzer Berichte, 1962, 252
4. MULLER A.-Neue Farbreaktionen von ätherischen Ölen, Journ.f.prakt. Chemie, N.F., (1938), 151, 233, după Schimmel Berichte, (1939), 139
5. PAECH K.,TRACEY M.-Moderne Methoden der Pflanzenanalyse III,Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New-York, 1955
6. PHANG S.,DUTT H.-Farbtest zur Unterscheidung der Früchte des chinesischen von japanischen Stenanisbaum, J.Pharmacy Pharmacol (1962), 14, 108, Milititzer Berichte,(1962), 322
7. POPESCU H.-Medicamente de sinteză şi extracţie, Edit. Dacia, Cluj, 1985
8. POPESCU şi col.-Analiza chimică a produselor naturale medicinale, Litografia IMF Cluj, 1981
9. RAZDAN T.-Parfümerie und Kosmetik (1984), 65, 190-195, după Miltitzer Berichte, (1984),84
10. ROSENBERG G.-Wirkung von ätherischen Ölen auf verschiedene Metalle, Seifensieder Zeitung (1937), 64, 967, după Bericht der Schimmel und Co., (1938), 144
11. STAHL E.-Chromatogr. und Mikroskopische Analyse von Drogen,Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, 1970
12. WILBAUX,NEYBERG-Wirkung von ätherischen Ölen auf Metalle und Legierungen, Bull.Agron. Congo Belge (1951), 42,309, după Miltitzer Berichte, (1954), 90
13. Dyeing reagents for Thin Layer and Paper Chromatography,E.Merck, Darmstadt, 1984
14. Farmacopeea Română Ed.IX, Edit. Medicală, Bucureşti, 1976

Medicina şi farmacia din ţinutul Putnei pe masa de disecţie a istoriei

Dr.Virg. Paragină, farmacist Valeria Paragină
Editura "Porto-Franco", Galaţi, 1993, 183 p.

In ciuda a numeroase dificultăţi, cei doi autori au publicat primul dintr-o serie de volume despre medicina şi farmacia din vechiul ţinut al Putnei, astăzi ţinutul Vrancei.

Autorii, pornind din cele mai vechi timpuri până în anul 1925, au dat în 6 capitole unele date generale cunoscute din istoria medicinii româneşti, local greu de investigat, apoi date inedite despre practica medicinii şi farmaciei în Vrancea.

Cartea cuprinde date despre paleopatologie, începuturile medicinii şi farmaciei româneşti, demografie locală, organizare sanitară începând din secolul al XVI-lea, măsuri de urbanizare în Focşani, relaţii între serviciul sanitar local şi cel general, trecutul epidemic, despre spitalele şi asistenţa medicală din Focşani, din localităţile Adjud, Panciu, Odobeşti, Mărăşeşti şi la nivelul rural al Plasei Zăbrăuţi-Putna şi Vidra.

Practicii farmaceutice, autorii îi rezervă 22 pagini şi încheie cu elemente de deontologie medicală generală.

Date despre medicamente şi slujitorii farmaciei se găsesc organic legate în tot volumul.

In "Postfaţă", se arată că autorii nu au găsit un precedent publicat despre tratarea istorică a asistenţei medicale în vreo regiune a ţării şi de aceea lasă deschisă problema metodologiei.

Cartea are mare importanţă medicală locală, din multe puncte de vedere şi se cere cunoscută de un număr cât mai mare de cititori, mai ales din judeţul Vrancea.

C. I.

Metode de evaluare *in vitro* a disponibilităţii farmaceutice a sistemelor terapeutice transdermice cu membrană de control

SIMONA RAICU, ŞT. MOISESCU *, LELIA LAZĂR, ADRIANA SUCIU

Institutul pentru Controlul de stat al medicamentului şi Cercetări farmaceutice "Petre Ionescu Stoian",Bucureşti
* Facultatea de Farmacie Bucureşti

Rezumat

S-au întreprins cercetări comparative privind cinetica de cedare a nicotinei - considerată de noi o substanţă activă test - din sisteme terapeutice transdermice cu membrană, produse de firma Ciba-Geigy, folosind dispozitive şi condiţii experimentale diferite.

Rezultatele au sugerat suplimentarea informaţiilor cu experimente cinetice în care să se asigure condiţii perfect "sink", care s-au realizat prin folosirea unui dispozitiv original.

Studiul efectuat a confirmat că cinetica de cedare din sisteme terapeutice transdermice este determinată de membrana sistemului şi propune metode experimentale "echivalente" celor oficializate în controlul de calitate al acestor forme farmaceutice.

Summary

There have been performed comparative researches concerning the nicotine releasing kinetics - considered a test active substance - from transdermal therapeutic systems with a control membrane, manufactured by Ciba-Geigy, using different experimental devices and conditions.

The results suggested the supplementing of information with kinetic experiments, in which absolutely "sink" conditions should be ensured, fact that was posible by using an original device.

The present study has pointed out that the releasing kinetics from transdermal therapeutic systems is determined by the system membrane and it also proposes experimental methods "equivalent" to those specialized in the quality control of these pharmaceutical forms.

Sisteme transdermice
Evaluarea biodisponibilităţii farmaceutice

Evaluarea *in vitro* a biodisponibilităţii produselor cu cedare controlată a substanţei medicamentoase, cu acţiune terapeutică sistemică, după aplicare dermică - SISTEME TERAPEUTICE TRANSDERMICE (STT) - se realizează prin metode

specifice acestui tip de forme farmaceutice.

Literatura de specialitate citează metodele Franz, Keschary-Chien şi Valia-Chien, ca metode de cercetare, care folosesc ca dispozitive experimentale celule de difuzie tip Franz cu membrane biologice.

Teste *in vitro* mult simplificate au fost concepute şi oficializate (USP) pentru evaluarea disponibilităţii farmaceutice a STT în controlul de calitate, respectiv metoda cilindrului rotativ şi metoda paletei peste disc.

Studiul acestor metode de testare *in vitro* demonstrează că sunt modele fizice, artificial concepute, cu grad mic de individualizare în funcţie de particularităţile produsului.

SCOPUL LUCRĂRII

Lucrarea îşi propune efectuarea unui studiu comparativ al cineticii de cedare a **nicotinei** - considerată de către noi o **substanţa activă test** - din STT cu membrană de control, produse de firma Ciba-Geigy Elveţia, folosind dispozitive şi condiţii experimentale diferite.

Scopul experimentului este instituirea unei metode originale pentru controlul de calitate al acestor forme farmaceutice.

MATERIAL ŞI METODĂ

S-a luat în studiu produsul "NICOTINELL TTS 20 (35 mg; 20 cm^2)" al firmei Ciba-Geigy, Elveţia.

Dispozitive experimentale

S-a cercetat comportamentul cinetic de cedare al produsului prin metode cu agitare (convecţie forţată) astfel :

A -aparat pentru "testul de dizolvare" tip USP - prototip IAUC - cu paletă rotativă şi disc ansamblu;

B -aparat pentru "testul de dizolvare " tip USP - prototip IAUC - cu cilindru rotativ;

C -aparat pentru "testul de dezagregare" tip USP - prototip IAUC

E -aparat pentru "testul de dezagregare" ERWEKA tip ZT3U;

F -agitator magnetic cu platformă termică;

precum şi metode statice (convecţie naturală):

D -platformă termică

S-au ales ca metode de referinţă cele oficializate de USP(A,B), iar prin schimbarea dispozitivului experimental şi modularea parametrilor de lucru s-au obţinut modele fizice experimentale notate (C,D,E,F) - fig.1.

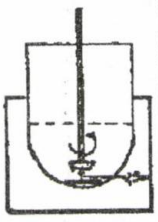
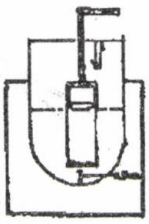
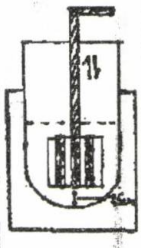
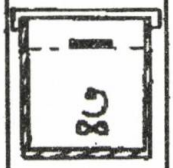
Metode / Parametri	Metode oficializate (USP)		Metode experimentale			
	Metoda paletei peste disc (A)	Metoda cilindrului (B)	C	D	E	F
Tipul de aparat						
Geometria vasului	- cilindru cu fund hemisferic	- cilindru cu fund hemisferic	- cilindru cu fund hemisferic	- cilindru cu fund plat	- cilindru cu fund hemisferic	- cilindru cu fund plat
Lichid de testare - natură	tampon fosfat de pH ~ 7,4	tampon fosfat de pH ~ 7,4	tampon fosfat de pH ~ 7,4	tampon fosfat de pH ~ 7,4	- tampon fosfat de pH ~ 7,4	- tampon fosfat de pH ~ 7,4
- volum	500	500	500	500	500	500
Agitare	- dispozitiv - probă în repaus; - mediu agitat cu paletă rotativă	- dispozitiv - probă - mișcare de rotație	- dispozitiv - probă - mișcare de translație pe verticală	- probă fixă	- dispozitiv - probă - mișcare de translație pe verticală	- probă fixă; - mediu agitat prin mișcare circulară
Intensitatea agitării	50 rpm	50 rpm	30 cicluri/min.	–	40 cicluri/min.	turație minimă
Temperatura	37 °C	37 °C	37 °C	37 °C	37 °C	37 °C
Termostatarea prin:	baie de apă	baie de apă	baie de apă	curent de aer cald (etuvă)	baie de apă	curent de aer cald (etuvă)
Prelevări - volum	10 ml	10 ml	10 ml	10 ml	10 ml	10 ml
- interval de prelevare	1,2,3 ... 24 h	1,2,3 ... 24 h	1,2,3 ... 24 h	1,2,3 ... 24 h	1,2,3 ... 24 h	1,2,3 ... 24 h
- loc de prelevare	strat de mijloc, fără de perete	strat de mijloc, fără de perete	strat de mijloc, fără de perete	strat de mijloc, fără de perete	strat de mijloc, fără de perete	strat de mijloc, fără de perete

Fig.1. Metode *in vitro* experimentate - dispozitive şi condiţii experimentale

Rezultatele experimentale obţinute prin aceste metode ne-au sugerat o nouă metodă care să poată suplimenta informaţiile referitoare la cedarea substanţei medicamentoase din STT. Metoda pe care o propunem în această lucrare asigură condiţii perfect "sink".

REZULTATE ŞI DISCUŢII

Masele de substanţă medicamentoasă cedate, în interval de 1-24 ore şi evaluate cantitativ prin metode spectrofotometrice

în UV la α = 261 nm ± 2 nm, ne-au servit la înscrierea profilelor cinetice cumulative (integrale), corespunzătoare fiecăreia din metodele precizate anterior (fig.2).

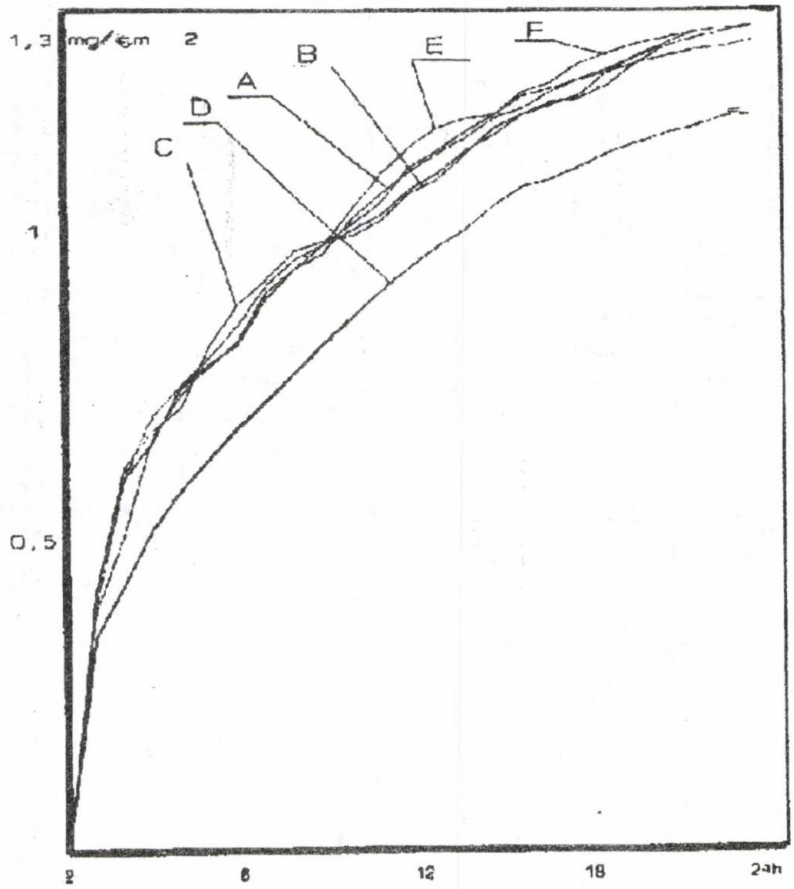


Fig.2. Profile cinetice cumulative de cedare a nicotinei din produsul NICOTINNEL TTS 20 (35 mg; 20 cm^2).

- Examinarea profilelor cinetice cumulative (integrale) de cedare demonstrează că forma lor este comparabilă pentru metodele cu agitaţie (A,B,C,E,F); de asemenea, metodele cu agitaţie experimentate sunt "echivalente" indiferent de intensitatea agitării.

- Se constată o cedare cu viteză crescătoare pe intervalul de aproximativ o oră de la primul contact al membranei STT (cedare favorabilă din punct de vedere terapeutic).

- După acest interval de timp, se instalează o cedare cu o viteză aproximativ constantă, remarcată pe grafic prin caracterul linear al cedării.

- Profilele cinetice cumulative pot fi descrise, după intervalul de 1 oră, de drepte ale căror pante reprezintă constante aparente de viteză de cedare.

- Pentru o evaluare exactă a acestor constante, am obţinut prin metoda celor mai mici pătrate, ecuaţii care descriu cel mai bine aceste drepte (fig.3).

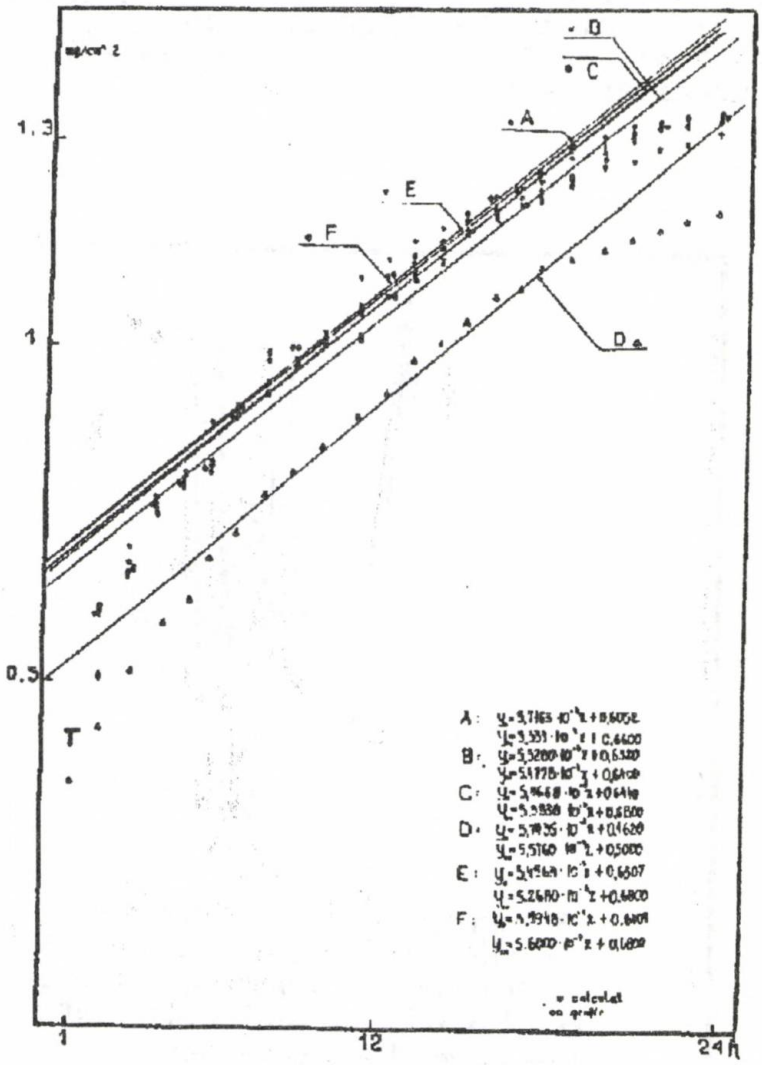


Fig.3. Profile cinetice cumulative de cedare liniarizate

- După o epuizare semnificativă a substanţei active din rezervorul STT, corespunzătoare unui contact mai îndelungat cu lichidul test (18 - 19 ore), liniaritatea cedării în timp nu mai este respectată.

- Pe intervalele de timp în care cedarea se face controlat cu viteză constantă, masele de substanţă cedate prin

metodele cu agitaţie, sunt comparabile, respectiv A - 75,37 %; B - 75,54 %; C - 75,54 %; E - 75,83 %; F - 75,43 % şi uşor mai scăzute pentru metoda statică D - 67,37 %.

Pentru a constata în ce măsură cinetica cedării este determinată de viteza trecerii substanţei active prin membrana STT, după cum am relatat anterior, am apreciat ca necesare experimente cinetice în care să se asigure condiţii de cedare perfect "sink". Aceste condiţii s-au realizat prin folosirea unei microcupe termostatate (fig.4) în care suprafaţa activă a STT este în contact static cu un volum minim de lichid de testare (23,2 ml apă distilată pH=5,4), care la intervale de timp bine precizate este înlocuit complet cu mediu de cedare proaspăt.

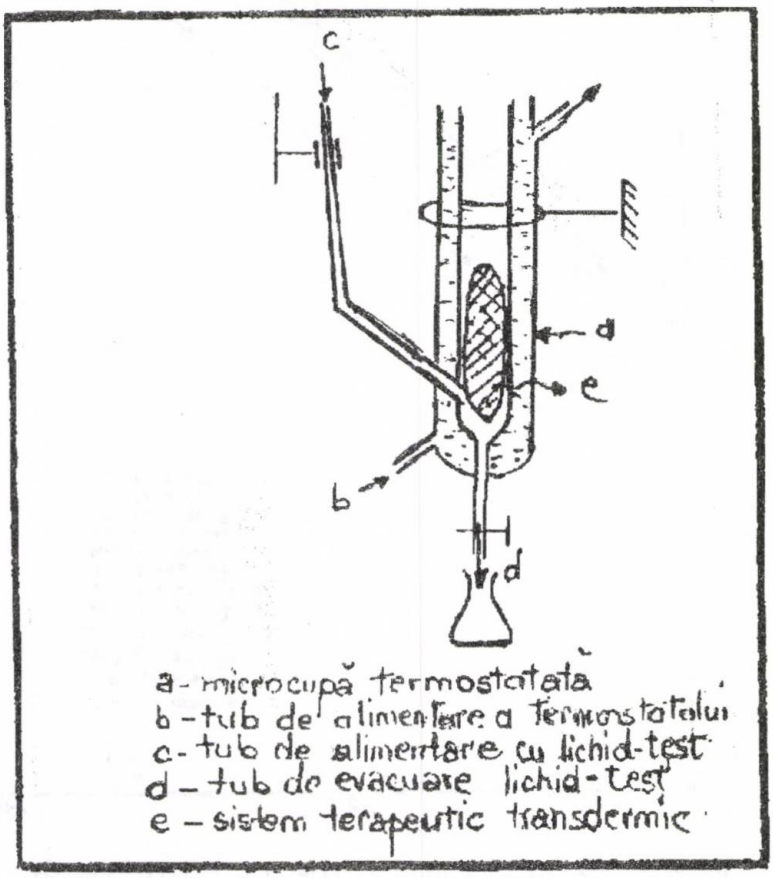


Fig.4. Schema dispozitivului experimental pentru evaluarea cedării în condiţii "sink".

Profilul cinetic cumulativ (integral) înscris cu datele experimentale este comparabil cu cele obţinute prin metodele cu agitare intensă (vezi fig.5).

- Se constată instalarea unei cedări cu viteză constantă după aproximativ o oră, ca şi în cazurile precedente.

- Constanta vitezei de cedare ($K = 8,57 \times 10^{-4}$) are o valoare de 1,5 ori mai mare decât în cazul metodei B şi este explicată de noi ca fiind datorată condiţiilor "sink" pe care le oferă acest dispozitiv experimental.

- Ecuaţia dreptelor care aproximează cel mai bine profilele de cedare pe porţiunea liniară, prezintă, indiferent de metoda folosită, ordonată la origine (intercept), ceea ce ar putea sugera faptul că membrana sistemului este impregnată iniţial cu substanţa activă.

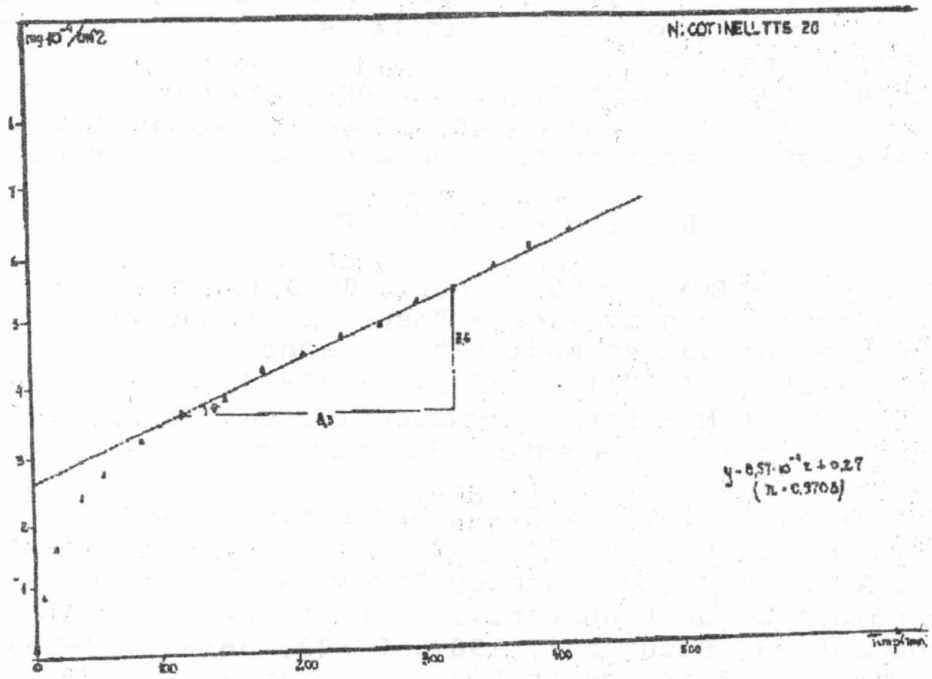


Fig.5. Profil cinetic cumulativ (liniarizat) de cedare a nicotinei din produsul NICOTINELL TTS 20, în condiţii "sink".

- Faptul că cedarea controlată de membrană nu este imediată, s-ar putea explica prin aceea că membrana sistemului este parţial impregnată sau că este necesară o perioadă de acomodare cu mediul de cedare.

- Constantele de viteză de cedare corespunzătoare

porţiunilor liniare ale profilelor cinetice cumulative de cedare comparabile ca valoare - indiferent de metoda experimentată - reprezintă un argument în favoarea ipotezei că procesul de cedare este determinat de viteza trecerii prin membrană.

CONCLUZII

1. Studiul comparativ al cineticii de cedare a nicotinei din produsul NICOTINELL TTS 20, atestă că cinetica de cedare din STT este determinată de membrana sistemului.
2. Datele experimentale obţinute confirmă existenţa unor metode cu agitaţie "echivalente" cu metode oficializate şi indicate în controlul de calitate al acestor forme farmaceutice.
3. Metoda propusă de noi, cu folosirea unui dispozitiv experimental pentru evaluarea cedării în condiţii "sink", conduce la rezultate reproductibile şi comparabile cu cele indicate în literatura de specialitate şi în dosarul de reprezentare al firmei Ciba-Geigy.
4. Metodele experimentate în acest studiu pot fi generalizate şi folosite la caracterizarea şi a altor tipuri de sisteme terapeutice transdermice cu membrană de control.

B I B L I O G R A F I E

1. BURI,P.; PUISIEUX,F.; DOELKER,E.; BENOIT,J.P. - Formes pharmaceutiques nouvelles - "aspects technologique, biopharmaceutique et medical", Tec-Doc, Lavoisier, Paris,1985 (III, VIII), 65-147, 385-404.
2. DUMITRESCU, A.M.-"Forme farmaceutice de administrare transdermală a medicamentelor", Practica Farmaceutică Bucureşti, 1986, 63 - 67.
3. LANGGUTH,P.; MUTSCHLER,E.; HUBENER,K.-J. Pharm. Pharmacol .,1986, 38, 726-730.
4. LEUCUŢA,S. - "Sisteme farmaceutice de cedare cu viteză controlată şi de transport la ţintă", Practica farmaceutică, Bucureşti, 1987, 27-32, 36-37, 98-103.
5. LEUCUŢA,S. - "Farmacocinetica în terapia medicamentoasă",Editura Medicală, Bucureşti, 1989, 232-244.
6. SEGOT-CHICQ,S.; RIEG-FALSON,F. -S.T.P.Pharma, 1987, 3(4),319-325, ("Les systemes transdermiques")
7. YIE W.CHIE,N. - "Developemental concepts and Practical in Transdermal Therapeutic Systems", U.S.A., 1987, 2,25-79.
8. YIH-CHAIN HUANG - Evaluation of Transdermal Drug Delivery", U.S.A., 1987, 7, 159-177.
9. x x x NICOTINELL TTS - documentaţia firmei Ciba-geigy,Elveţia, 1989 - 1992.
10. x x x U.S.P.XXI - N.F.XV.
11. x x x U.S.P.XII - N.F.XVI.

Tioureide N'-substituite ale acidului p-fenilsulfonilbenzoic.(Nota II)

AL. MISSIR, ILEANA CHIRIŢĂ, CARMEN LIMBAN
Facultatea de Farmacie Bucureşti
Laboratorul de Chimie Farmaceutică

Rezumat

Se descrie sinteza unor noi tioureide N'-substituite ale acidului p-fenilsulfonilbenzoic, folosind reacţia de condensare a acilizotiocianatului intermediar obţinut cu diferite amine aromatice în mediu de acetonă anhidră. S-au stabilit condiţiile de lucru necesare obţinerii unor produşi puri, cu randamente cât mai bune.

Noii compuşi au fost caracterizaţi prin determinări cantitative ale elementelor constitutive şi cu ajutorul spectrofotometriei în infraroşu.

Summary

The synthesis of some new N'-thyoureides-substitutes for p-phenylsulphonylbenzoic acide is described, using the condensation reaction of the intermediar acylizothyocyanite, that was got using different aromatic amines in anhydrous acetone medium.

The necessary working conditions of better efficiency for getting some pure products have been established.

The new compounds were characterized by quantitative determinations of the constituent elements and by means of the infra-red spectrophotometry.

Tioureide.
Acid p-fenilsulfonilbenzoic.

In cercetările noastre anterioare am arătat importanţa pe care o au pentru terapeutică compuşii cu structură diarilsulfonică, cât şi aceia care prezintă în moleculă un rest de tiouree /1-3/. De aceea, am continuat cercetările în ideea reunirii în aceeaşi moleculă a celor două structuri farmacologic active.

Pentru a putea sintetiza aceşti compuşi cu structură tioureidică, derivaţi ai acidului p-fenilsulfonil-benzoic, a fost utilizată o metodă generală de sinteză aplicabilă la obţinerea derivaţilor acilaţi ai tioureei /4-6/, condensând acilizotiocianatul difenilsulfonei cu diferite amine aromatice, metodă pe care am aplicat-o şi în diferite alte lucrări ale noastre /7-9/.

PARTEA EXPERIMENTALĂ

Acilizotiocianatul difenilsulfonei a fost obţinut prin reacţia dintre clorura acidului p-fenilsulfonilbenzoic şi tiocianat de amoniu şi fără a fi izolat din mediul de reacţie, a fost condensat în continuare cu diferite amine aromatice, în mediu de acetonă amhidrică, la reflux.

In tabelul I este menţionată structura noilor compuşi sintetizaţi, randamentul reacţiei, punctele de topire al compuşilor şi solventul sau amestecul de solvenţi utilizat la recristalizare.

Tabelul I

Date experimentale

$C_6H_5-SO_2-C_6H_4-CO-NH-C(S)-NH-R$				
Nr.	R	Rdt%	PT°C	Solvent de crist.
I.	$-C_6H_3(OC_2H_5)$ (o)	40,9	177	$n-C_3H_7OH$
II.	$-C_6H_3(OC_2H_5)$ (m)	47,9	203	$n-C_3H_7OH+(CH_3)_2CO$ (2:1)
III.	$-C_6H_3(OC_2H_5)$ (p)	50,2	201	$n-C_3H_7OH$
IV.	$-C_6H_3(NO_2)$ (o)	52,3	170	$n-C_3H_7OH$
V.	$-C_6H_3(NO_2)$ (m)	56,8	210	$n-C_3H_7OH+(CH_3)_2CO$ (2:1)
VI.	$-C_6H_3(NO_2)$ (p)	52,3	205	$n-C_3H_7OH+(CH_3)_2CO$ (2:1)
VII.	$-C_6H_3(CH_3)(NO_2)$ (2,5)	46,3	215	$n-C_4H_9OH$
VIII.	$-C_6H_3(CH_3)(NO_2)$ (4,3)	50,6	307	$n-C_4H_9OH$

Rezultatele determinărilor cantitative ale elementelor (tabelul II) s-au încadrat în limitele erorilor experimentale admise, verificând astfel structura dedusă prin sinteză pentru noii compuşi.

Tabelul II

Determinarea cantitativă a elementelor

Nr. comp.	Formula moleculară	G.M.	C%	t/e	H%	t/e	N%	t/e	S%	t/e
I.	$C_{22}H_{20}N_2O_4S_2$	440,53	59,97	60,15	4,57	4,45	6,36	6,30	14,55	14,72
II.	$C_{22}H_{20}N_2O_4S_2$	440,53	59,97	60,28	4,57	4,35	6,36	6,52	14,55	14,32
III.	$C_{22}H_{20}N_2O_4S_2$	440,53	59,97	60,21	4,57	4,45	6,36	6,43	14,55	14,73
IV.	$C_{20}H_{15}N_3O_5S_2$	441,49	54,41	54,65	3,42	3,71	9,51	9,72	14,52	14,38
V.	$C_{20}H_{15}N_3O_5S_2$	441,49	54,41	54,58	3,42	3,36	9,51	9,75	14,52	14,70
VI.	$C_{20}H_{15}N_3O_5S_2$	441,49	54,41	54,62	3,42	3,58	9,51	9,32	14,52	14,38
VII.	$C_{21}H_{17}N_3O_5S_2$	455,5	55,36	55,60	3,76	3,58	9,22	9,15	14,07	14,25
VIII	$C_{21}H_{17}N_3O_5S_2$	455,5	55,36	55,62	3,76	3,50	9,22	9,08	14,07	14,32

- benzile caracteristice vibraţiei celor două nuclee

benzenice se află la 680-690 cm^{-1}.

- banda corespunzătoare vibraţiei de valenţă C...C este prezentă la 1480-1490 cm^{-1}.
- banda corespunzătoare vibraţiei de valenţă C=O (amidă I) este situată la 1660-1690 cm^{-1}.
- banda caracteristică vibraţiei de valenţă NH-asociat se găseşte la 3320-3330 cm^{-1}.
- banda corespunzătoare vibraţiei de deformaţie a legăturii NH în planul legăturii se află la 1570-1580 cm^{-1} (banda amidă II suprapusă cu banda tioamidă B)
- la 720-730 cm^{-1} se află banda amidă V, corespunzătoare vibraţiei de deformaţie, perpendicular pe planul legăturii NH.

Confirmarea structurii chimice a fost făcută cu ajutorul analizei spectrale în infraroşu, care a pus în evidenţă atât structurile de bază (difenilsulfonică şi tioureidică), comune tuturor compuşilor, cât şi prezenţa radicalilor specifici fiecărui compus sintetizat.

Gruparea sulfonil $-SO_2-$ este evidenţiată prin trei benzi de absobţie corespunzând celor trei vibraţii fundamentale: la 1140 cm^{-1} banda corespunzătoare vibraţiei de valenţă simetrică, la 1280 cm^{-1} banda corespunzătoare vibraţiei de valenţă asimetrică, iar la 580 cm^{-1} a treia bandă corespunzătoare vibraţiei de deformaţie a grupării sulfonil.

Sinteza tioureii N-/p-(fenilsulfonilbenzoil)/-N'-(o-etoxifenil)

La o soluţie obţinută prin dizolvarea la cald a 1,40 g (0,005 M) clorură a acidului p-fenilsulfonilbenzoic în 25 ml acetonă anhidră se adaugă, după răcire, soluţia a 0,38 g (0.005 M) tiocianat de amoniu în 10 ml acetonă anhidră. Se refluxează amestecul de reacţie timp de 30 minute, se răceşte la temperatura camerei după care se adaugă în picături 0,65 ml (0,68 g) (0,005 M) o-fenetidină în 10 ml acetonă anhidră. Se refluxează din nou o oră, apoi se răceşte amestecul de reacţie şi se toarnă în aproximativ 500 ml apă rece. Precipită o parte din produsul brut, iar pentru precipitarea totală se lasă amestecul timp de 24 ore la temperatura camerei. După esorare, produsul brut astfel format se purifică prin recristalizare din alcool n-propilic.

Se obţin 0,90 g (Rdt.=40,9 %) cristale prismatice strălucitoare slab galbene, p.t.=177°C, solubile la rece în acetonă şi cloroform, la cald în primii patru termeni ai alcoolilor cu catenă normală sau ramificată, DMF, DMSO, benzen, toluen, xileni, insolubile în apă.

Pentru sinteza celorlalţi compuşi menţionaţi în tabelul I s-a aplicat o tehnică de lucru similară celei descrise anterior, utilizând pentru fiecare caz cantitatea corespunzătoare de amină necesară a fi condensată cu acilizotiocianatul.

CONCLUZII

S-au sintezat astfel noi tioureide N'-substituite ale acidului p-fenilsulfonilbenzoic.

Pentru fiecare compus în parte s-au stabilit condiţiile de reacţie necesare obţinerii unor compuşi cât mai puri, chiar în stare brută, cu bune randamente, precizându-se principalele lor constante fizice.

Structura noilor compuşi, dedusă prin sinteză, a fost verificată cu ajutorul analizei cantitative a elementelor constitutive, confirmarea fiind dată de rezultatele spectrogramelor în infraroşu.

B I B L I O G R A F I E

1. FROMM E., WITTMAN J. - Ber. 1908, 41, 2264
2. KO OK HYNN - C.A. 1979, 91, 23, 193177 r
3. MAHTA K.J., PARICH A.R. - J.Inst.Chem.India, 1978, 50, 4,147-149 (1979,C.A. 91, 9, 74569 t)
4. DURANT S.J., SMITH G.N., SPICKETT R.G.W., WRIGHT S.B.H.-J.Med.Chem., 1966, 26
5. NURIDZHANYAN K.A., BULANOVA N.P., NESTEROVA L.M. - Zh.Org.Khem., 1967, 3, 2, 345-349
6. NURIDZHANYAN K.A., KUZNETSOVA G.V., BULANOVA N.P., NESTEROVA L.M. - Biol.Aktiv.Soedin. 1968, 6, 290 (1969 C.A. 71, 123768 e)
7. MISSIR Al., ZOTA V., SOARE JEANA, CHIRIŢĂ ILEANA - Farmacia, 1984, 32, 1, 53-57
8. CHIRIŢĂ ILEANA, MISSIR Al., CHIRIŢĂ Al. - Revista de Chimie, 1986, 37, 2, 157
9. MISSIR Al., CHIRIŢĂ ILEANA, LIMBAN CARMEN -Farmacia, 1992, 40, 1-4, 9-13

Contribuţii la analiza dihidralazinei. Nota II. Noi metode de determinare cantitativă

CRINA-MARIA POPA, IOANA PRODAN

Facultatea de Farmacie Bucureşti
Laboratorul de Chimie analitică

Rezumat

Reacţiile de precipitare ale dihidralazinei cu acizii silicowolframic şi silicomolibdenic au permis instituirea unor metode de determinare gravimetrice, volumetrice (acido-bazice în mediu anhidru) şi spectrofotometrice în vizibil.

Metoda acido-bazică are la bază dizolvarea silicowolframatului de dihidralazină în DMF şi titrarea cu o soluţie de metoxid de sodiu. In metoda spectrofotometrică se determină concentraţia dihidralazinei prin reducerea silicomolibdatului de dihidralazină la albastru de molibden, cu clorură stanoasă.

Metoda spectrofotometrică a fost folosită cu bune rezultate la determinarea dihidralazinei din drajeurile de Hipopresol.

Summary

The techniques of new methods (gravimetric, volumetric and spectrophotometric) of quantitative evaluation of the dihydralazine are presented, based acide and of the silicomolybdenum acide.

The results obtained, statistically processed, are reproductibile, under small dosing errors.

The method was used, with good results, in dihydralazine evaluation of Hypopresol pills.

- *Dihidralazina*
- *Determinare cantitativă*

Dihidralazina (1,4 dihidrazinoftalazina) formează cu dodecawolframosilicatul de tetrahidrogen şi cu dodecamolibdosilicatul de tetrahidrogen /1/ combinaţii care prin solubilitatea redusă, masa moleculară mare şi cantitatea mică de substanţă necesară precipitării, au permis instituirea unor metode de determinare gravimetrică, dar şi a unor metode volumetrice (acido-bazice) şi fizico-chimice (spectrofotometrice), expeditive, uşor de aplicat la analiza formelor farmaceutice.

Determinarea gravimetrică prin precipitare cu heteropoliacizi

Reacţiile de precipitare ale dihidralazinei cu acizii silicowolframic şi silicomolibdenic în condiţiile determinate de lucru pot servi dozărilor gravimetrice. S-a utilizat gravimetria rapidă, precipitatele fiind aduse la greutate constantă (după izolare prin creuzet filtrant G_4 şi purificare), fie prin uscare în vid, fie în etuvă la 80-100°C, în condiţiile indicate de curbele de termoliză efectuate.

Reactivi necesari : soluţie apoasă de heteropoliacid 3%, acid clorhidric 2N, soluţie saturată de precipitat.

Tehnica de lucru : se iau în lucru probe de circa 0,3 g substanţă, se dizolvă în 100 ml apă distilată şi se acidulează cu 10-15 ml acid clorhidric. Se precipită la temperatura camerei cu soluţia de heteropoliacid, adăugată în porţiuni mici şi sub continuă agitare până la precipitare cantitativă. Precipitatele se lasă în repaus aproximativ o oră, după care se separă prin creuzet filtrant G_4. Se spală cu o soluţie saturată de precipitat până când apele de spălare nu mai dau reacţie pentru anionul Cl^-. Uscarea se face utilizând datele furnizate de analiza termică (Tabel I).

Tabelul I

Temperaturile de prelucare şi factorii gravimetrici calculaţi

Nr. crt	Formula precipitatului	Temp.de prelucrare	Factorul gravimetric
1.	$[C_8N_6H_{12}]_2SiW_{12}O_{40}4H_2O$	t°=90°C	0,11421
2.	$[C_8N_6H_{12}]_2SiMo_{12}O_{40}4H_2O$	t°=90°C	0,16715

Calculul se face ţinând seama că la o moleculă de precipitat corespund două molecule de dihidralazină, utilizând factorii gravimetrici calculaţi.

Rezultatele obţinute la dozarea gravimatrică a sulfatului de dihidralazină sub formă de dodecasilicowolframat sunt prezentate în tabelul II (vezi tabelul II).

Rezultatele obţinute la dozarea gravimetrică a sulfatului de dihidralazină sub formă de dodecasilicomolibdat sunt prezentate în tabelul III.

Rezultatele obţinute la determinări, prelucrate statistic în tabelele II şi III arată că metodele instituite de noi sunt exacte, reproductibile, permiţând determinarea unor cantităţi mici de substanţă.

Tabelul II

Rezultate experimentale

Nr. crt.	Sulfat de dihidralazină luat în lucru (g)	Silicowolframat de dihidralazină (g)	Sulfat de dihidralazină		Datele prelucrării statistice
			g	%	
1.	0,2992	1,5000	0,2986	99,79	n=10
2.	0,3025	1,5146	0,3015	99,66	M=99,79
3.	0,3193	3,6025	0,3190	99,90	α=0,95
4.	0,3019	1,5096	0,3005	99,53	t_α=2,262
5.	0,3062	1,5392	0,3064	100,06	s=±0,163
6.	0,3054	1,5342	0,3054	100,00	A=99,79
7.	0,2896	1,4519	0,2890	99,79	(±0,116)
8.	0,3009	1,5062	0,2998	99,63	s_M=0,051
9.	0,3076	1,5132	0,3069	99,77	
10.	0,3018	1,5132	0,3012	99,80	

Tabelul III

Date experimentale

Nr. crt.	Sulfat de dihidralazină luat în lucru(g)	Silicomolibdat de dihidralazină (g)	Sulfat de dihidralazină		Datele prelucrării statistice
			g	%	
1.	0,3093	1,0512	0,3094	100,04	n=10
2.	0,3076	1,0462	0,3079	100,09	M=99,90
3.	0,3196	1,0853	0,3194	99,93	α=0,95
4.	0,3033	1,0257	0,3019	99,53	t_α=2,26
5.	0,3009	1,0195	0,3000	99,70	2
6.	0,3026	1,0290	0,3028	100,06	s=±0,18
7.	0,3006	1,0195	0,3001	99,83	8
8.	0,3016	1,0259	0,3020	100,13	A=99,90
9.	0,3113	1,0565	0,3110	99,90	(±0,13)
10.	0,2989	1,0141	0,2985	99,86	
					s_M=0,05 9

Determinarea volumetrică acido-bazică în mediu anhidru

Silicowolframatul de hidralazină se dizolvă cu uşurinţă în dimetilformamidă, solvent amfoteric protofilic, cu efect denivelator asupra bazicităţii dihidralazinei. DMF-ul nivelează funcţia acidă a silicowolframatului de dihidralazină făcând-o titrabilă cu o soluţie de metoxid de sodiu. Acest

procedeu de determinare indirectă în mediu anhidru a fost realizat în laboratorul nostru de către prof.dr.Gheorghe Morait /2/., aplicat iniţial la dozarea sărurilor de alcaloizi şi apoi extins la numeroase substanţe cu funcţie bazică şi care formează combinaţii greu solubile cu heteropoliacizii.

Se precipită substanţa după tehnica menţionată la dozarea gravimetrică.

Reactivii necesari : acid silicowolframic soluţie apoasă 3%, acid clorhidric 2N, soluţie saturată de precipitat, acetonă, metoxid de sodiu 0,1 N, DMF purificat (prin trecere pe o coloană schimbătoare de ioni), albastru de timol soluţie 0,5% în DMF.

Tehnica de lucru : 0,20 - 0,30 g dihidralazină se dizolvă în 50 ml apă distilată, adăugându-se 15 ml acid clorhidric 2N. Se precipită cu acid silicowolframic şi se separă precipitatul după tehnica indicată la gravimetrie. După purificare, se spală cu acetonă. Se dizolvă direct pe creuzetul filtrant în circa 30 ml DMF, se adaugă 5-6 picături indicator şi se titrează cu soluţie de metoxid până la viraj roşu-brun ultim.

Pentru calcul s-a ţinut seama că :

1 ml CH_3-ONa 0,1N .....0,016215 g sulfat de dihidralazină

Tabelul IV prezintă o parte din rezultatele obţinute la dozare, prelucrate statistic.

Tabelul IV

Date experimentale

Nr. crt.	Sulfat de dihidralazină luat în lucru (g)	Solutie CH_3-ONa 0,1 N (ml)	Sulfatul de dihidralazină găsit		Datele prelucrări statistice
			g	%	
1.	0,3015	17,10	0,3022	100,24	n=10
2.	0,3106	17,55	0,3101	99,86	M=100,09
3.	0,3256	18,50	0,3268	100,38	α=0,95
4.	0,3478	19,70	0,3481	100,10	t_α=2,262
5.	0,3537	20,10	0,3552	100,44	s=±0,229
6.	0,3340	18,90	0,3340	100,01	A=100,09
7.	0,3002	17,00	0,3004	100,08	±0,16
8.	0,3104	17,60	0,3105	100,21	s_M=0,072
9.	0,3005	16,95	0,2995	99,69	
10.	0,3111	17,60	0,3110	99,68	

Determinarea spectrofometrică în domeniul vizibil

Folosind reacţia de precipitare a dihidralazinei cu acidul silicomolibdenic, am precizat condiţiile unei noi metode de dozare spectrofotometrică în vizibil, după dizolvarea silicomolibdatului în DMF. Este ştiut că heteropoliacizii sunt folosiţi la determinarea

spectrofometrică a bazelor organice prin metoda "albastrului de molibden". Comlecşii substanţelor cu heteropoliacizii sunt reduşi cu diferiţi agenţi, în anumite condiţii la "albastru de molibden", intensitatea coloraţiei fiind măsurată spectrofotometric /3,4/

Pentru obţinerea albastrului de molibden am folosit metoda propusă de dr.Crina-Maria Popa /5/, utilizând ca agent de reducere clorura stanoasă dizolvată în DMF.

Soluţia astfel obţinută prezintă două maxime de absorbţie, unul la 646,4 nm, de mai slabă intensitate şi altul la 757,5 nm.

In vederea precizării condiţiilor de lucru s-a determinat variaţia absorbantelor în funcţie de lungimea de undă, de timp şi concentraţie. Determinările s-au făcut la un spectrofotometru de tip Spekord UV-Vis folosind cuve de 1 cm.

Urmărindu-se variaţia absorbantelor în funcţie de timp s-a constatat că cea de 646,4 nm se modifică, în timp ce a doua absorbantă de la 757,5 nm după 30 minute se menţine constantă 20 minute.

Am ales pentru efectuarea dozării spectrofotometrice absorbanta de la 757,5 nm la care s-a determinat domeniul de aplicabilitate a legii Lambert-Beer.

Reactivii necesari : acid silicomolibdenic soluţie apoasă 3%, acid clorhidric 2N, clorură stanoasă 3% în DMF (dimetilformamidă).

Tehnica de lucru : se cântăreste la microbalanţă o probă de 0,008 g sulfat de dihidralazină, într-un pahar Berzelius, se dizolvă în 10 ml apă distilată, adăugându-se 2 ml acid clorhidric.

Se precipită cantitativ cu acid silicomolibdenic, se lasă în repaus 30 minute, se filtrează prin creuzet filtrant G_4, se spală până când apele de spălare nu mai dau reacţia pentru Cl^-, se esorează şi se dizolvă direct pe filtru în DMF. Soluţia se culege într-un balon cotat de 50 ml completându-se la semn cu DMF.

Din această soluţie se pipetează în eprubete cu dop rodat volume cuprinse între 0,50 şi 2,30 ml, se adaugă 4 ml $SnCl_2$ şi se completează la 10 ml cu solvent. Fiecare diluţie se citeşte la spectrofotometru după un repaus de 30 minute.

Pe baza determinărilor efectuate, rezultă că legea Lambert-Beer este respectată cu exactitate în limite de concentraţie 0,008-0,0368 mg / ml.

Pentru calcularea absortivităţii s-au considerat punctele care se înscriu pe linia dreaptă (curba etalon) valoarea obţinută fiind de $E^{1\%}_{1cm} = 266,3$.

In tabelul V sunt prezentate datele experimentale prelucrate statistic prin metoda regresiei, metoda celor mai mici pătrate.

S-au determinat în continuare probe necunoscute de dihidralazină folosind tehnica descrisă la stabilirea curbei

etalon şi s-a întocmit tabelul VI (vezi tabelul VI).

Tabelul V

Date experimentale

Nr. crt.	Dihidralazină luată în lucru (mg/ml) X	Absorbanta Y	Datele prelucrării statistice
1.	0,00800	0,210	n=10
2.	0,01120	0,300	X=0,02240
3.	0,01440	0,385	Y=0,597
4.	0,00760	0,470	σ_X=9,1913000
5.	0,02080	0,555	σ_y=0,2449306
6.	0,02400	0,640	r=0,9555665
7.	0,02720	0,725	
8.	0,03040	0,810	
9.	0,03360	0,895	
10.	0,03680	0,980	

Tabelul VI

Date experimentale

Nr. crt.	Sulfat de dihidralazină luat în lucru (mg)	Sulfat de dihidralazină găsit		Datele prelucrării statistice
		mg	%	
1.	0,009600	0,009590	99,89	n=10
2.	0,012800	0,012798	99,98	M=99,91
3.	0,016000	0,016003	100,01	α=0,95
4.	0,019200	0,019211	100,05	t_α=2,262
5.	0,022400	0,022389	99,95	s=±0,160
6.	0,025600	0,025578	99,91	A=99,91
7.	0,032000	0,032010	100,03	(±0,1625)
8.	0,035200	0,035205	100,01	s_M=0,05
9.	0,038400	0,038345	99,85	
10.	0,040000	0,039801	99,50	

Determinarea dihidralazinei din forme farmaceutice : am luat în studiu posibilitatea aplicării metodei spectrofotometrice la produsul Hipopresol cu un conţinut de 0,025 g substanţă activă pe drajeu. Greutatea medie a unui drajeu este de 0,1499 g corespunzătoare la 0,025 g substanţă activă.

Tehnica de lucru : se pulverizează la mojar drajeurile după îndepărtarea stratului de drajefiere (prin spălare cu apă distilată şi uscare la etuvă la o temperatură de 40-45°C); se omogenizează . 0,4000 g pulbere de nuclee se introduc într-un

balon cotat de 100 ml şi se agită cu 60 ml apă distilată fierbinte. 13,3 ml din filtrat se aduc într-un pahar Berzelius, se adaugă 2 ml HCl 2N şi acid silicomolibdenic sub continuă agitare până la precipitare cantitativă. Se filtrează prin creuzet filtrant G_4, se spală până când apele de spălare nu mai dau reacţia pentru Cl^-; se dizolvă direct pe filtru în DMF ; filtratul se culege într-un balon cotat de 50 ml. In continuare, se urmăreşte tehnica de lucru de la dozarea spectrofotometrică pentru substanţa pură.

Tabelul VII prezintă o parte din rezultatele obţinute la dozarea dihidralazinei din drajeuri prin metoda spectrofotometrică.

Tabelul VII

Date experimentale

Nr. crt.	Sulfat de dihidralazină luat în lucru (mg)		Sulfat de dihidralazină găsit		Datele prelucrării statistice
			mg	%	
1.	0,0064761	0,17	0,0063837	98,92	n=10
2.	0,0093333	0,25	0,0093879	100,58	M=100,67
3.	0,0123420	0,33	0,0123920	100,40	α=0,95
4.	0,0153530	0,41	0,0153960	100,28	t_α=2,262
5.	0,0183630	0,49	0,0184000	100,20	s=±0,44
6.	0,0213750	0,57	0,0214040	100,13	A=100,67
7.	0,0243860	0,65	0,0244080	100,09	(±0,316)
8.	0,0273970	0,73	0,0274120	100,05	s_M=0,14
9.	0,0304090	0,81	0,0304160	100,02	
10.	0,0334200	0,89	0,0334200	100,00	

CONCLUZII

Pe baza studiului calitativ efectuat asupra reacţiei de precipitare cu heteropoliacizi, s-au precizat tehnicile unor noi metode de determinare cantitativă.

Reacţiile de precipitare cu acidul silicowolframic şi acidul silicomolibdenic au servit la determinări gravimetrice. S-au stabilit condiţiile de reacţie şi prelucrare a precipitatelor pe baza datelor furnizate de analizele termice.

Rezultatele determinărilor au fost prelucrate statistic, fiind exacte şi reproductibile,iar erorile de dozare sunt mici.

Capacitatea de precipitare a dihidralazinei cu heteropoliacizii luaţi în studiu a permis stabilirea unei metode de dozare acido-bazică indirectă în mediu neapos. S-a folosit ca solvent DMF, care datorită protofiliei sale denivelează

bazicitatea dihidrazinoftalazinei, în acest solvent manifestându-se numai funcţia acidă a acidului silicowolframic (datorită anhidridei respective). Titrarea s-a efectuat cu metoxid de sodiu 0,1 N în prezenţa indicatorului albastru de timol. Rezultatele obţinute evidenţiază faptul că erorile de dozare volumetrice se înscriu în limitele admise pentru asemenea determinări.

S-au stabilit condiţiile pentru o metodă de determinare cantitativă spectrofotometrică în domeniul vizibil după dizolvarea silicomolibdatului de dihidralazină în DMF şi reducerea acestuia cu o soluţie de $SnCl_2$ în DMF la albastru de molibden. Citirile absorbantelor s-au făcut la 757,5 nm. Rezultatele prelucrate statistic prin metoda regresiei evidenţiază că r-coeficientul de corelaţie, are valoarea foarte apropiată de unitate, atestând independenţa liniară dintre concentraţie şi absorbant. Această metodă a fost folosită cu rezultate bune la determinarea dihidralazinei din drajeurile de Hipopresol.

B I B L I O G R A F I E

1. CRINA-MARIA POPA, IOANA PRODAN - Contribuţii la analiza dihidralazinei - Nota I; Revista Farmacia 1992, 1-4, 47
2. GH. MORAIT - Teză de doctorat, I.M.F. Bucureşti,1969
3. G. GHEZI - Ann.Chim.(Roma), 1953, 43, 48
4. M. JEAN - Ch.analitique, 1962, 44, 5, 195
5. CRINA-MARIA POPA - Teză de doctorat, I.M.F. Bucureşti 1978

Cercetări privind modificarea unor constante biochimice la şobolan sub influenţa a zece noi derivaţi de aril-sulfonil-tiobenzamida şi derivaţi de aril-sulfonil- fenil-tiazoli

DENISA MIHELE, ELENA CRISTEA, ELENA BIVOL, IOANA ŞARAMET
Facultatea de Farmacie - Bucureşti

Rezumat

S-au cercetat efectele biochimice ale unor derivaţi de aril-sulfonil-tiobenzamidă şi derivaţi de aril-sulfonil-fenil-tiazoli, sintetizaţi la disciplina de Chimie Organică a Facultăţii de Farmacie, Bucureşti.

S-a studiat influenţa asupra activităţii secretorii gastrice, s-au determinat în paralel modificările glicemiei, colesterolemiei şi ale activităţii transaminazelor serice.

Două substanţe au scăzut semnificativ volumul conţinutului gastric şi aciditatea totală (S_9 şi S_{10}). trei compuşi au avut un efect similar, dar scăderea produsă a fost de numai 20-30% (S_4, S_7, S_5).

Atât glicemia cât şi colesterolemia nu au prezentat scăderi semnificative din punct de vedere statistic.

Activitatea transaminazelor serice deşi valoric e mai mare decât la martori, creşterile nu sunt semnificative din punct de vedere statistic.

Summary

The biochemical effects of some derivates of aryl-sulphonyl-thyobenzamide and aryl-sulphonyl-phenyl-thyazole, synthesized during the classes of organic chemistry of the Pharmaceutics Faculty in Bucharest, have been studied.

There has been also studied the influence upon the gastrical secretory activity and simultaneously, the modifications of glycemia, cholesterolemia and serum transamines activity were determined.

Two substances determined the considerable decrease of the volume of gastric content and totaly acidity (S_9 and S_{10}). Three compounds had a similar effect but the decrease was only 20-30% (S_4, S_7, S_5).

Both glycemia and chorestelolemia did not present a significant decrease from a statistical standpoint.

The activity of serum transamines, although the value is higher on samples, presents no significant increases from a statistical standpoint.

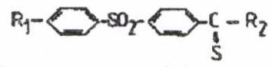
- *Tioamide, tiazoli*
- *Glicemie,colesterol,transaminaze*

In vederea îmbogăţirii arsenalului terapeutic, cercetările în clasa tiazolilor şi tiadiazolilor /5,6,8/ au condus la obţinerea de derivaţi în a căror moleculă au fost introduse cicluri aromatice disubstituite în poziţia para. Dintre derivaţii obţinuţi, 10 substanţe au fost luate în studiu pentru stabilirea influenţei lor asupra unor constante biochimice la şobolan.

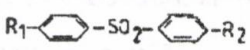
Structura acestora este prezentată în tabelul I.

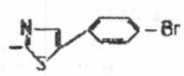
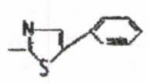
TABEL 1

STRUCTURA CHIMICA A SUBSTANTELOR STUDIATE



Denumirea conventionala	R_1	R_2
S_1	H	$-NH_2$
S_2	Cl	$-NH_2$
S_3	Br	$-NH_2$
S_4	H	$-NH-(CH_2)_3-CH_3$
S_5	Br	$-NH-CH_2-CH(CH_3)_2$
S_6	H	$-NH-CH_2-CH(CH_3)_2$
S_7	Cl	$-N(CH_2-CH_3)_2$
S_8	Cl	$-N$



S_9	Br	
S_{10}	Br	

Tioamidele şi unii derivaţi tiazolici au intrat în terapeutică pentru efectele antimicrobiene, antihelmitice, mitostatice /5/, unii fiind activi ca sedativi şi anticonvulsivanţi, ca de exemplu clortiazolul (4-metil-5-(2-

cloretil)-tiazolul) sau ca analgezici şi antipiretici cum este acidul fenclozic, acidul [(2-(p-clorfenil)-4-tiazolil]-acetic.

In lucrarea de faţă ne-am propus să studiem influenţa acestor noi substanţe asupra activităţii secretorii gastrice, asupra modificărilor glicemiei, colesterolemiei şi ale activităţii transaminazelor serice, cercetări care vor fi necesare în eventualitatea în care compuşii studiaţi au unele efecte farmacodinamice.

MATERIAL ŞI METODĂ

S-au utilizat suspensii apoase 1% din substanţele luate în studiu.

S-au luat în lucru 11 loturi a câte 8 şobolani masculi, repartizaţi uniform după greutate şi ţinuţi la post 18 ore. După tratament cu substanţele de cercetat în doză de 50 mg/kg corp subcutanat, animalele au fost imediat narcotizate cu eter etilic şi li s-a aplicat o ligatură la nivelul pilorului. Martorii au primit un volum egal de soluţie fiziologică.

După 4 ore s-au sacrificat animalele, s-a recoltat sângele şi s-a excizat stomacul deschizându-se pe linia marii curburi pentru recoltarea conţinutului gastric. Acestuia, după centrifugare i s-a determinat volumul şi aciditatea prin metoda Toppfer-Linossier /2/.

Glicemia a fost determinată prin metoda cu orto-toluidină /3/, iar colesterolemia colorimetric /2,3/.

Activitatea transaminazelor serice a fost cercetată folosind Merckotest (14330) constituit dintr-un kit pentru determinări fotometrice după Reitmann-Frankel /4/.

REZULTATE ŞI DISCUŢII

Aciditatea gastrică a fost scăzută de tratamentul cu substanţele S_9 (diminuare 48,11%), S_{10} (38,30%), S_5 (30,4%), S_4 şi S_7 (20%).

Nu au influenţat-o S_1, S_6 şi S_8 şi au crescut-o nesemnificativ S_2 şi S_3 (vezi tabelul II).

Glicemia la lotul martor a avut o valoare medie de 46,43 mg la 100 ml ser. Animalele tratate cu substanţele luate în studiu n-au prezentat modificări semnificative ale acestei constante biochimice.

Colesterolemia la animalele tratate a prezentat în medie creşteri sau scăderi nesemnificative faţă de lotul martor.

Activitatea transaminazelor serice a fost moderat crescută de tratamentul cu S_3 şi S_8 şi nu s-a modificat la loturile tratate cu majoritatea tioamidelor (vezi tabelul III).

Tioamidele studiate se diferenţiază între ele prin substituenţii din poziţia para a nucleului aromatic, faţă de gruparea sulfonil ca şi prin substituenţii de la atomul de azot din gruparea tioamidică.

Dintre substanţele studiate, efect moderat de scăderea funcţiei secretorii gastrice au avut numai cele în molecula cărora s-a substituit un hidrogen al funcţiei amidă cu un radical alifatic normal sau ramificat (S_4, S_5) sau 2 radicali etili (S_7). Cel mai intens efect hiposecretor gastric l-au prezentat compuşii cu nucleu tiazolic obţinuţi prin ciclizarea tioamidelor de tip S_3. Aceşti compuşi sunt substituiţi în poziţia 2 cu un rest de difenilsulfonă, iar în poziţia 4 cu radicalul fenil sau parabrom-fenil.

Se pare că o influenţă deosebită asupra activităţii biologice a acestor compuşi o are crearea de noi sisteme aromatice ca π excesive care includ cei doi heteroatomi, azotul şi sulful (S_9 şi S_{10}).

Cercetările au fost orientate şi pentru stabilirea influenţei asupra glicemiei datorită existenţei în molecula tuturor compuşilor a radicalului aril-sulfonil liber sau substituit în poziţia para cu un atom de halogen.

Compuşii studiaţi, neinfluenţând semnificativ nivelul glicemiei la animal, se pare că această grupare nu este suficientă pentru a induce un efect hipoglicemiant cum au sulfamidele antidiabetice utilizate în terapeutică /1,7/.

Activitatea transaminazelor serice n-a fost semnificativ modificată de către compuşii tioamidici, iar în cazul tiazolilor, compusul S_9 pare a produce o moderată scădere, probabil prin includerea atomului de sulf într-un heterociclu.

Tabelul II

Influenţa unor tioamide asupra secreţiei gastrice la şobolan

Subst.	Doza mg/kg s.c	Volumul conţinutului gastric ml/100 g	Efect %	Aciditate totală mEq/1	Efect %
S_1	50	4,15	0	13,40	0
S_2	"	5,10	20	15,58	10,24
S_3	"	4,45	0	15,12	11,60
S_4	"	2,91	31,5	10,08	20
S_5	"	2,55	40	9,43	30,40
S_6	"	4,43	0	13,26	0
S_7	"	2,91	31,5	10,87	19,77
S_8	"	3,83	9,88	13,15	0
S_9	"	3,03	28,70	7,03	48,11
S_{10}	"	3,20	24,70	8,36	38,3
Martori	-	4,25	-	3,55	-

Tabelul III

Influenţa unor tioamide asupra glicemiei, colesterolemiei şi transaminazelor serice la şobolan

Subst.	Glicemie mg/100 ml	Colesterolemie mg/100 ml	GOT	GPT
S_1	56,16±3,3	98,60± 5,8	55,40±6,3	20,25±1,6
S_2	61,66±4,7	90,40± 8,6	53,40±4,8	18,75±1,9
S_3	54,62±5,8	93,60± 7,5	78,00±3,9	30,66±2,5
S_4	53,00±3,5	124,00±10,4	58,00±7,1	21,05±1,6
S_5	42,00±2,8	111,00± 9,2	61,35±8,3	19,40±0,9
S_6	48,10±3,9	127,00± 1,5	67,20±5,8	18,10±2,1
S_7	50,00±4,1	116,00± 0,92	55,90±4,2	23,14±3,4
S_8	43,90±5,2	101,00± 0,75	69,00±8,1	26,30±2,3
S_9	48,02±4,1	100,30± 6,30	52,00±4,8	15,00±0,6
S_{10}	57,12±6,1	97,40± 8,1	66,00±7,5	16,90±0,8
Martori	46,43±3,5	115,25± 7,4	66,00±4,7	18,00±2,1

CONCLUZII

Din cele 10 substanţe cercetate, se evidenţiază compuşii S_9: [2-(4'-fenilsulfonil-fenil)-4-(4"-Br-fenil)]-tiazol şi S_{10} : 2-[4'-(4"-Br-fenilsulfonil-fenil)-4-fenil]-tiazol, care produc un efect hiposecretor gastric marcat.

Trei compuşi au avut acelaşi efect, dar scăderea a fost în medie de 25%, S_4 : N-propil-4-(fenilsulfonil)-tiobenzamidă; S_5: N-izobutil-4-(4'-Br-fenilsulfonil)-tiobenzamidă şi S_7: N, N-dietil-4-(4'-clor-fenilsulfonil)-tiobenzamidă.

Substanţele nu au modificat semnificativ glicemia, colesterolemia şi activitatea transaminazelor serice.

B I B L I O G R A F I E

1. DOBRESCU D. - Farmacologie, Ed. medicală Buc. 1981
2. DOBRESCU D., ELENA CRISTEA, LUCIA MURGU, AURELIA CRISTEA - Farmacodinamie. Lucrări practice.Litog. I.M.F.Buc.1978
3. DENISE MIHELE, ELENA BIVOL - Chimie medico-sanitară. Lucrări practice, vol.1. Litog.I.M.F.Buc.1991, 29
4. REITMANN S., FRANKEL S.-Amer.J.Clin.Path.1957, 28, 5.
5. ŞARAMET I.- Teză de doctorat, Bucuresti 1981
6. ŞARAMET I., ELENA BADAU - Farmacia 1989, 37 (4), 247-252
7. STROESCU V. - Bazele farmacologice ale practicii medicale. Editura Medicală, Buc., 1984
8. ŞARAMET I., NEGOI M., NEAGOE S., ELENA BĂDĂU - Farmacia,1991, 39 (1-4), 28.

Butlleti de la Societat d'Amics de la Historia i de la Ciencia Farmaceutica Catalana (BSAHCFC)
Nr.2, Anul II, 1993, Barcelona, 62 p.

Printre puţinele reviste în domeniul istoriei farmaciei care apar în Occident cum este şi "Revue d'Histoire de la Pharmacie" din Franţa care apare din anul 1913, acum a apărut încă una, cea mai nouă, cu titlul de mai sus. Anul apariţiei BSAHCFC este 1992. Director responsabil este Dl.Prof.Dr.Ramon Jordi Gonzáles din Barcelona, prieten al farmaciştilor români, animatorul mişcării de istoria farmaciei din Catalonia - veche provincie a Spaniei.

Revista cuprinde numeroase materiale din care extragem: editorial, informare despre adunarea generală a Societăţii Prietenilor Istoriei şi Ştiinţei Farmaceutice din Catalania, lista de conturi financiare la 31.XII.1992., note informative, lucrări ştiinţifice şi scurte relatări, cuvinte încrucişate adecvate, colaborări, cărţi apărute şi altele.

Revista este importantă din multe puncte de vedere, printre altele aducând veşti despre mişcarea de Istoria farmaciei din România (pag. 12, 16-17), precum şi despre înfrăţirea dintre SAHCFC şi SRIF.

Conţinutul este variat şi accesibil, textele fiind în limbile catalană şi de circulaţie mondială, revista naţională având scopul să devină şi internaţională .

Revista se găseşte la Facultatea de Farmacie Bucureşti, la disciplina de Istoria Farmaciei.

C. IUGULESCU

Cărţi anunţate de edituri străine pentru anul 1993 :

- **British Pharmacopeia** 1993 (2 vol, 1800 p) - va cuprinde circa 2000 de monografii vechi şi noi
- **British Pharmacopeia** (Veterinary), 1993, aproximativ 500 p. Cuprinde "standarde" pentru medicamentele veterinare.
- **Martindale "The Extra Pharmacopeia"**, Ediţia 30-a, 1993
- British National Formulary (BNF), 1993, aproximativ 600 p.
- Harold Hamacher, Prof.Dr.Barbara Kessel: SELBST MEDICATION, circa 800 p.
- Karl-Arthur Kovar: PHARMAZEUTISCHE PRANS, circa 500 p. , 100 figuri, 110 tabele
- Midha-Blume: BIO-INTERNATIONAL,(cuprinde lucrările Conferinţei FIP "Bio-International 1992 "), Hamburg, circa 240 p.
- SINONIM-VERZEICHNIS, 1992, 425 p.
- Ritschil W.A. Cincinatti SUA: HAND BOOK OF BASIC PHARMACOKINETICS, Ediţia a IV-a, 588 p.

Formularea şi prepararea unor comprimate de supt destinate tratamentului local al infecţiilor buco-faringiene

**RODICA MUNTEAN, VOICHIŢA MUREŞANU, DOINA ROMANA POP*
C. POLINICENCU, V. CHIOREAN****

*Institutul de Cercetări chimico-farmaceutice, Cluj
**Universitatea de Medicină şi Farmacie, Facultatea de Farmacie, Cluj

Rezumat

Datorită avantajelor pe care le prezintă, comprimatele pentru supt sunt utilizate tot mai mult în tratamentul local al afecţiunilor buco-faringiene. In scopul obţinerii unor comprimate cu activitate antimicrobiană şi antifungică superioară, am utilizat ca principii active: ambazona, violetul de genţiana şi boratul fenilmercuric.

Sunt prezentate formulele şi procedeele de preparare pentru realizarea acestor comprimate.

Comprimatele obţinute posedă parametri de calitate superiori, manifestă o bună stabilitate în timp şi pot fi industrializate.

Summary

Due to their advantages, the swallow tablets are used on a large scale in local treatment of buccal-pharyngeal deseases.

In order to get some tablets of superior antimicrobial and antifungoid activity the active principles were used, such as : ambazone, violet of gentian and phenylmercuric borate.

There are presented the formula and preparation procedures of getting these tablets.

The obtained tablets present superior qualitative parameters, are durable and can be industrialized.

Resumé

Les comprimés à suche sont utilisés, de plus en plus dans le traitement des affections bucco-pharyngiennes grâce aux avantages qu'ils présentent. Nous avons utilisé comme principes actives l'ambazone, le violet de gentiane et le borat phénylmercurique afin d'obtenir des comprimés à action antimicrobienne et antifongique supérieure.

On présentent les formules et les procédés de preparation pour obtenir ces comprimés, qui possèdent des paramètres de qualité supérieure, manifestant une bonne stabilité à la longue et peuvent être industrialisés.

- *Ambazona, violet de genţiană, borat de fenilmercur*
- *Acţiune antimicrobiană*

Comprimatele orale (de supt) reprezintă una dintre formele farmaceutice utilizate tot mai mult în tratamentul

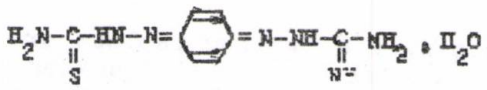
local al afecţiunilor buco-faringiene. Datorită substanţelor active pe care le conţin: antiseptice, dezinfectante, antibiotice, anestezice locale, vitamine, emoliente, antiinflamatoare(1), comprimatele orale pot fi utilizate atât în tratamentul curativ,cât şi în cel profilactic.

Acest tip de comprimate este preferat altor forme farmaceutice în tratamentul mucoasei buco-faringiene,deoarece asigură un contact prelungit cu mucoasele lezate, ceea ce duce la asigurarea unui efect medicamentos prelungit, manifestă stabilitate bună în timp şi se utilizează cu succes în pediatrie atât pentru administrarea comodă cât şi pentru gustul plăcut pe care îl conferă.

In lucrarea de faţă ne-am propus realizarea unor comprimate de supt care conţin antiseptice buco-faringiene înzestrate cu acţiune terapeutică superioară, care să acopere întreaga gamă a infecţiilor cavităţii buco-faringiene.

MATERIAL ŞI METODĂ

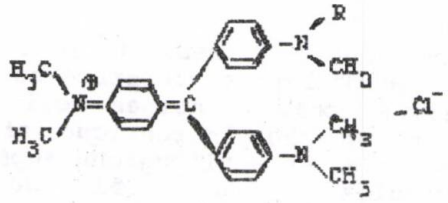
S-au preparat comprimate de supt care au ca substanţe active: ambazonă, violet de genţiană şi fenil-mercuriborat. Ambazona (1,4 benzochinonamidinohidrazontiosemicarbazona) /2,3/ are formula brută $C_8H_{11}N_7S.H_2O$ şi de structură:



Este o pulbere microcristalină brună cu reflexe arămii, fără miros şi fără gust, solubilă în metanol, foarte puţin solubilă în alcool etilic, practic insolubilă în apă.

Violetul de genţiană (clorura de metilrozanilină) /3,4/ cu formula de structură:

R=H sau CH_3



Se prezintă ca o pulbere cristalină verde-închis, cu luciu metalic, fără miros, solubil în apă, alcool, cloroform şi glicerină, practic insolubil în eter.

Boratul fenilmercuric (merfen, mercasept, fenosept) /3,4/ are formula de structură:

Este o pulbere microcristalină albă sau alb-gălbuie, fără miros, cu gust astringent, metalic, greu solubilă în apă, puţin solubilă în alcool şi glicerină.

Comprimatele au fost preparate după metoda generală de preparare a comprimatelor, ţinând cont de influenţa unor factori de formulare asupra calităţii comprimatelor pentru supt /5/ .

Pentru realizarea comprimatelor s-a folosit maşina de comprimat cu excentric, cu un ponson de ϕ=14 mm.

Determinarea parametrilor de calitate (timp de dezagregare, rezistenţă mecanică şi friabilitate) s-a efectuat conform F.R. IX şi tratatelor de specialitate.

Comprimatele realizate au fost testate comparativ din punct de vedere microbiologic, pe germeni Gr+, germeni Gr- şi fungi.

PARTEA EXPERIMENŢALĂ

La prepararea comprimatelor am utilizat metoda granulării umede.

Ca lichid de granulare am folosit alcool etilic de 95°, ca diluanţi: zahăr, amidon şi lactoză, ca aglutinanţi: gumă arabică şi polivinilpirolidonă, ca lubrifianţi: stearat de magneziu şi acid stearic, ca edulcoranţi: zahăr, ciclamat de sodiu şi zaharină sodică, iar ca substanţe aromatizante: cacao, scorţişoară, vanilină, mentol şi oleu de mentă (vezi tabelul I).

Comprimatele cu ambazonă realizate de noi (proba 1) se prepară după următorul procedeu : principiul activ,ambazona (adus la gradul de fineţe al sitei IX se omogenizează cu zahărul, lactoza şi cacao (adusă la gradul de finete al sitei VI), cu o parte din aglutinanţi: gumă arabică şi 70% din polivinilpirolidonă şi cu stearatul de magneziu. Amestecul obţinut se granulează cu o soluţie de alcool etilic de 95° în care s-au dizolvat 30% din polivinilpirolidonă şi vanilina. Granulatul obţinut se usucă la 40-50°, se uniformizează, apoi se comprimă.

Comprimatele de supt cu ambazonă - sub denumirea industrială "FARINGOSEPT" - sunt utilizate cu succes în tratamentul local al infecţiilor acute ale cavităţii bucale şi ale căilor respiratorii superioare cum sunt: stomatite, gingivite, angine, etc.O deficienţă importantă în realizarea acestor comprimate o constituie insolubilitatea principiului activ în solvenţii uzuali de granulare, ceea ce duce la utilizarea acestuia sub formă de pulbere, adusă la un grad de fineţe cât mai avansat, care nu este uşor de realizat.
Acest fapt influenţează negativ aspectul comprimatelor (care apar mai mult sau mai puţin marmorate), cât şi efectul terapeutic.

Tabelul I

Date experimentale

Materii prime	Formule				
	1	2	3	4	5
Ambazonă	1	1	-	1	1
Violet de gentiană	-	-	-	1	-
Borat fenilmercuric	-	-	0,03	-	0,03
Zahăr	74,90	73,80	94,46	78,20	75,87
Lactoză	15	15	-	15	15
Amidon	-	5	-	-	-
Cacao	5	-	-	-	5
Gumă arabică	1	1	2	1	1
Polivinilpirolidonă	1	1	2	1	1
Acid stearic	-	-	1	-	-
Stearat de magneziu	2	2	-	1,50	1
Ciclamat de sodiu	-	1	-	1	-
Zaharină sodică	-	0,10	-	-	-
Scortişoară pulbere	-	-	-	0,30	-
Vanilină	0,10	0,10	-	-	0,10
Alcool etilic 95°	15	5	15	12	15
NN'-dimetilformamidă	-	5	-	-	-
Mentol	-	-	0,01	-	-
Oleu de mentă	-	-	0,50	-	
T O T A L	100	100	100	100	100

Timp de dezagregare (min.)	40	45	35	50	44
Rezistenţă mecanică(kgf/cm²)	10	10,6	9,8	11,3	12,17
Friabilitate (%)	0,80	0,80	1	0,70	0,97

In scopul obţinerii unor comprimate cu activitate antimicrobiană superioară şi de aspect mai bun, am realizat un procedeu de preparare prin care am solubilizat ambazona în NN'-dimetilformamidă (Formula 2) /7/. Se procedează astfel: cantităţile prescrise de zahăr, lactoză, amidon, gumă arabică, stearat de magneziu, ciclamat de sodiu, zaharină sodică, vanilină şi 0,7% din cantitatea de polivinilpirolidonă, aduse în prealabil la gradul de fineţe al sitei VI, se omogenizează. Ambazona se dizolvă în cantitatea de NN'-dimetilformamidă prescrisă şi se amestecă cu o soluţie formată din restul cantităţii de polivinilpirolidonă dizolvată în alcool etilic de 95°. Cu această soluţie se amestecă masa de granulare. Granulatul obţinut, se usucă la 50-60°C, se omogenizează şi apoi se comprimă. Rezultă comprimate cu un aspect uniform şi acţiune antimicrobiană superioară.

Deficienţa comprimatelor cu ambazonă o constituie faptul că sunt lipsite complet de activitate antifungică (tabelul II-proba 1 şi 2). Sunt însă infecţii buco-faringiene care necesită un tratament complex atât antimicrobian, cât şi

antifungic, fără a avea o rezolvare satisfăcatoare cu ajutorul acestor preparate.

In acest scop, ne-am propus realizarea unor comprimate de supt care să posede şi proprietăţi antifungice, prin asocierea unei substanţe dotată cu proprietăţi antifungice. Comprimatele conţin ca principii active ambazonă şi violet de genţiană în raport de 1:1 (proba 4) /8/.

Pentru obţinerea acestor comprimate se omogenizează zahărul cu lactoza, guma arabică, polivinilpirolidonă, stearatul de magneziu şi ciclamatul de sodiu (aduse în prealabil la gradul de fineţe al sitei VI),cu ambazona şi scorţişoara (aduse în prealabil la gradul de fineţe al sitei IX). Violetul de genţiană se dizolvă în alcool etilic de 95°, soluţie utilizată pentru obţinerea masei de granulat. Granulatul obţinut se usucă la 40-50°C, se omogenizează şi apoi se comprimă. Rezultatele testărilor microbiologice sunt prezentate în tabelul II.

Tabelul II

Date experimentale

Microorganismul utilizat	Probe (ϕ în mm)				
	1	2	3	4	5
Staphilococcus aureus	19	20	26	22	26
Streptococcus haemoliticus	22	22	-	22	22
Escherichia coli	20	21	16	20	26
Candida albicans	-	-	28	15	28

Aceste comprimate prezintă dezavantajul colorării mucoasei bucale, de aceea, în continuare ne-am preocupat de prepararea unor comprimate, care să aibă ca principiu activ boratul fenilmercuric în cantitate de 0,3 mg/comprimat (formula 3).

Modul de preparare al acestor comprimate este următorul: cantitatea de zahăr prescrisă (sita VI) se omogenizează cu gumă arabică şi polivinilpirolidonă. Boratul fenilmercuric şi acidul stearic se dizolvă în cantitatea de alcool etilic de 95° prescrisă şi se adaugă peste amestecul obţinut, amestecându-se până la omogenizare. Granulatul care se obţine se usucă la temperatura de 50°C. Peste el se adaugă mentolul şi oleul de mentă, se omogenizează, apoi se comprimă.

In urma testărilor microbiologice efectuate (tabelul II) se constată că aceste comprimate posedă o activitate antifungică foarte bună, superioară comprimatelor prezentate anterior (formula 4), dar sunt lipsite complet de activitate asupra streptococului ß-hemolitic, atât de frecvent întâlnit în infecţiile buco-faringiene.

In această situaţie ne-am propus realizarea unor com-

primate care să conţină ca principii active ambazonă (10mg/compr.) şi borat fenilmercuric (0,3 mg/comprimat) (formula 5) /9/.

Cantităţile prescrise de zahăr, lactoză, cacao, gumă arabică şi stearat de magneziu (aduse în prealabil la gradul de fineţe al sitei VI) se amestecă cu ambazona (sita IX). Separat se prepară soluţia de granulare prin dizolvarea la 25°C a boratului fenilmercuric, a polivinilpirolidonei şi a vanilinei în alcool etilic de 95°. Granulatul rezultat se usucă la maximum 50°C, se omogenizează şi apoi se comprimă.

In urma testărilor microbiologice efectuate s-a constatat că aceste comprimate au o activitate antimicrobiană şi antifungică superioară, comparativ cu celelalte comprimate testate.

CONCLUZII

- Substanţele active utilizate la realizarea comprimatelor de supt au fost: ambazona, violetul de genţiană şi boratul fenilmercuric;
- Comprimatele au fost realizate după metoda clasică a granulării umede;
- Comprimatele ce conţin numai ambazonă au activitatea antimicrobiană bună, dar sunt lipsite complet de activitatea antifungică;
- Comprimatele cu ambazonă şi violet de genţiană posedă activitate antimicrobiană şi antifungică, dar prezintă dezavantajul de a colora mucoasa bucală;
- Comprimatele cu merfen au activitate antifungică superioară, dar sunt complet lipsite de activitate asupra streptococcului ß-haemolitic;
- Comprimatele care conţin ambazonă şi borat fenilmercuric au activitate antimicrobiană şi antifungică superioară, acoperind întreaga gamă a infecţiilor bucofaringiene.

B I B L I O G R A F I E

1. STĂNESCU V.-Comprimate farmaceutice, Ed. Medicală., Bucuresti,1972.
2. XXX-Farmacopeea Română Ed. a IX-a ,102.
3. FELICIA DANCIU-Chimie farmaceutică, Litografia I.M.F.-Cluj-Napoca 1978, 39, 115, 123.
4. XXX-Farmacopeea Română Ed. a VIII-a 19, 441, 530.
5. I.BAN, C.POLINICENCU, S.LEUCUŢĂ, RODICA MUNTEAN-Clujul Medical 1981, LIV, 4, 337.
6. Brevet R.S.R nr. 78480 (1981).
7. Brevet R.S.R nr. 81168 (1982).
8. Brevet R.S.R nr. 81169 (1982).
9. Brevet R.S.R nr. 82913 (1983).

250 de ani de la atestarea documentară a primei farmacii orădene

GHEORGHE MERMEZE
Farmacia "ANGEFARM" Aleşd, Jud. Bihor

Rezumat

Prin existenţa ordinelor călugăreşti din Oradea, se consideră începutul activităţii farmaceutice în secolele XIII-XIV.

Potrivit unor istorici mai vechi (1882), prima farmacie orădeană s-ar fi înfiinţat între anii 1670-1780.

Din cercetarea întreprinsă de autor rezultă existenţa unei menţiuni despre un farmacist, încă din anul 1720, care nominalizat în anul 1742, Ioannes Stacho (senior), solicită înnobilare pentru serviciile farmaceutice aduse orăşenilor.

Farmacia "Crucea de Aur", care funcţiona cu certitudine în anul 1771, este menţionată şi în alt document, datat din 1773.

In decursul a peste 220 de ani, la această farmacie se perindă mai mulţi proprietari, se naţionalizează în 1949 sub denumirea de Farmacia nr.1 (proprietate de stat), iar din 1990 devine farmacia "DELIAFARM" S.C., în acelaşi local.

Summary

Owing to the existence of the priests' orders in Oradea, it is considered as the beginning of the pharmaceutical activity during the XIII-XIVth centuries.

According to some older historians (1882), the first pharmacy was set up between 1670-1780 in Oradea.

From the author's research results the existence of a mention about a pharmacist, still from 1720, who, nominated in 1772, Ioannes Stacho (senior) solicits to be ennobled for his pharmaceutical services in the benefit of his town people.

The "Golden Cross" Pharmacy, that certainly functioned in 1771, is also mentioned in another document from 1773.

During above 220 years, this pharmacy had more owners; in 1949 it is notionalized under the name Phearmacy Nr.1 (state property), and from 1990 it becomes "DELIAPHARM" S.C. Pharmacy, in the same building.

- *Istoricul unei farmacii*
- *Secolul al XVIII-lea*

Dezvoltarea cercetărilor medico- şi farmaco-istorice din ultimii ani au scos la lumină o serie de aspecte inedite ale ocrotirii sănătăţii din ţara noastră.

Despre istoria ocrotirii sănătăţii din Oradea, aşezare

urbană datând din secolul al XII-lea, puternic centru industrial şi economic, focar al culturii româneşti, s-a scris relativ puţin ori fără contribuţia cadrelor medico-sanitare şi farmaceutice bihorene,istoria medicinii naţionale rămânând lacunară. De aceea, ne-am propus catagrafierea şi prelucrarea istoricului farmaciilor din acest vechi centru cultural.

Istoricul farmaciei orădene îşi are începuturile sale încă din secolele XIII-XIV, fiind strâns legată de activitatea desfăşurată de ordinele călugăreşti existente aici.

Din păcate însă, documentele arhivistice de până în anul 1660 ale oraşului Oradea şi ale Comitatului Bihor au căzut pradă distrugerilor provocate de turci, după ocuparea cetăţii. De aceea, informaţiile noastre sunt foarte parcimonioase. Cu siguranţă că în această perioadă trebuie să fi luat fiinţă primele farmacii propriu-zise, asemănătoare cu cele cunoscute din oraşele Principatului Transilvania. Ideea poate fi susţinută şi de afirmaţiile apărute în lucrările unor istorici mai vechi potrivit cărora prima farmacie orădeană "Crucea de Aur" ar fi fost întemeiată între anii 1670-1680 /1/, deci în perioada ocupaţiei turceşti, fără însă a se menţiona vreun document de bază.

Prima informaţie certă despre această veche farmacie orădeană datează din anul 1734, când pe seama uniţilor orădeni (români de religie greco-catolică) se cumpără un teren şi o casă în piaţa oraşului capitular, învecinate cu farmacia /2/.

Probabil că, la această dată, oficina să fi aparţinut lui Ioannes Stacho senior, deoarece în anul 1742 el solicită înnobilarea sa pentru nenumărate "servicii aduse comunităţii prin farmacia sa". Ori, pentru a putea să solicite o asemenea diplomă era necesară o activitate anterioară, îndelungată şi susţinută, în măsură să determine organele conducătoare ale vremii să-i răsplătească meritele deosebite.

Cert este şi faptul că un document din anul 1720 atestă existenţa în Oradea propriu-zisă a unui farmacist care, probabil, să fi fost acelaşi cu proprietarul viitoarei farmacii "Crucea de Aur" /3/. Deci, în stadiul actual al cercetărilor putem pune începutul farmaciei de mai sus, cu mare probabilitate, în jurul anului 1720, faţă de 1742. Din păcate, izvoarele arhivistice referitoare la problema farmaciilor pentru această perioadă de timp sunt destul de sărace. Documentul următor, care se referă în mod explicit la această oficină, datează din anul 1771, când este amintită inspectarea farmaciei "Crucea de Aur", aceasta constituind totodată o primă menţiune privind denumirea oficinei /4/.

In anul 1773, farmacia este controlată de medicul şef al comitatului, Franciscus Sievers /5/.

Familia nobilă Stacho a mai deţinut o farmacie în Oradea - Olosig, probabil cumpărată după anul 1773, odată cu desfiinţarea ordinului Iezuit, când se pare că farmacia "Fortuna" a fost vândută de autorităţi.

După moartea lui Joannes Stacho, farmacia "Crucea de Aur" intră în proprietatea fiului său care în schimbul a 22000 florini o cedează farmacistului Philipus Müller /6/. Nu după mult timp, acesta decedează, iar farmacia rămâne soţiei lui care pentru continuarea activităţii angajează un farmacist şi un administrator, oameni foarte pricepuţi, după cum rezultă din procesul verbal de inspecţie din anul 1784. Farmacia a avut un important rol în această perioadă în distribuţia de medicamente nu numai în oraşul Oradea, ci şi în întregul comitat.

De la doamna Freud Katalin, farmacia a fost cumpărată de farmacistul Brands Mihaly ,în anul 1796 /8/. Greutăţile de ordin financiar îl antrenează pe Brands în datorii pe care nu este în stare să le achite, ceea ce determină comitatul să-i sechestreze farmacia în anul 1800 /9/, numind ca administrator pe farmacistul Joseph Schmidt.

Dintr-o declaraţie a farmaciştilor orădeni din anul 1801, aflăm însă că Brands se oferă să furnizeze "mizerilor"-deţinuţi şi săraci, medicamente la jumătate de preţ /10/, lăsând să se înţeleagă că el este încă de fapt proprietarul, cel puţin până în anul 1804 când farmacia este scoasă la licitaţie şi cumpărată ca o prăvălie oarecare aducătoare de venituri, de către meşterul Demeter M. cu suma de 7001 florini renani /11/. Noul proprietar, neavând cunoştiinţele necesare, renunţă repede la farmacie, în favoarea farmacistului Joseph Schmidt. Timp de peste 3 decenii, această farmacie s-a aflat în posesia lui Joseph Schmidt, care la fel ca şi predecesorul său, va obţine înnobilarea în anul 1835, schimbându-şi numele în Kovacs.

In toată această perioadă, farmacia şi-a păstrat locul de frunte în Oradea, controlul unor comisii conduse de medicii şefi ai comitatului (în anii 1806,1811,1824,1826,1828) găsind-o de fiecare dată bine aprovizionată şi în bună ordine /13/.

Tot în 1835, îl găsim pe farmacistul Joseph Kovacs fost Schmidt, angrenat în lupta dusă cu alţi farmacişti orădeni pentru împiedicarea înfiinţării unei noi farmacii în oraş din fondurile marelui prepozit orădean Ioannes Tagen, pe seama spitalului comitatului. Prepozitul condiţiona donaţia sa de permisiunea deschiderii unei farmacii în spital şi a alteia în oraş de către farmacistul Folinus Stephanus, care la rândul lui promitea aprovizionarea cu medicamente a spitalului, în mod gratuit, pe o perioadă de 10 ani.

Kovacs, împreună cu alţi 3 farmacişti orădeni : Stephan Schwachffer, Rudolph Majlatth şi Joseph Hoffman, prezintă un memoriu adunării generale a comitatului pentru a împiedica înfiinţarea noii oficine, motivându-şi refuzul prin argumentul că la o populaţie de 15000 locuitori, cele 4 farmacii existente sunt îndestulătoare, mai ales că, dispoziţia Consiliului Locotenenţial dispunea ca la o farmacie să revină cel puţin 6000 de locuitori. La rândul lor, se angajau să aprovizioneze spitalul cu medicamente în mod gratuit timp de

10 ani. La puţin timp, în anul 1836, Kovacs fost Schmidt decedează, oficina revenind fiului său Kovacs Jozseph junior care o va deţine până în anul 1844 /14/. In anul următor, farmacia are un nou proprietar, în persoana farmacistului Bercsinsky Karoly /15/, personalitate cu merite excepţionale în organizarea de mai târziu a Asociaţiei profesionale a Farmaciştilor bihoreni. Vânzarea farmaciei este anunţată Consiliului Locotenenţial abia în anul 1847, care va aproba tranzacţia în anul 1848. Cu ocazia inspecţiilor anuale din partea medicului şef al oraşului, pe lângă problemele generale de aprovizionare, dotare, curăţenie şi personal, se aminteşte în mod deosebit că farmacistul poseda toate instrucţiunile farmaceutice, farmacopeea austriacă, taxa de medicamente vieneză, precum şi regulamentul referitor la practicarea profesiei.

Pentru asigurarea unei aprovizionări cât mai bune, farmacistul completa în mod regulat defectura într-un registru special. Drogurile erau procurate de la angrosistul Mayerhoffer Karl. Aprecierile controlului sunt în general laudative. Insuşi medicul şef recunoaşte că farmacia are cel mai bun renume, iar publicul îi acordă deplină încredere, deservirea fiind punctuală şi taxarea cât se poate de corectă. "Proprietarul, conchide raportul, este un om cultivat, studios şi harnic, personalul inteligent şi priceput" /16/.

Farmacistul şi proprietarul Bercsinsky, prin întreaga sa activitate desfăşurată în mod conştiincios, menţine ani în şir farmacia sa la un loc fruntaş. El şi-a câştigat aprecierea superiorilor, a medicilor şefi, precum şi a colegilor farmacişti. Farmaciştii din Bihor îl vor alege ca preşedinte al asociaţiei lor şi îl vor împuternici în anul 1866 să se adreseze Corporaţiei farmaciştilor din Debreţin în vederea aderării lor, fiind ales şi vicepreşedinte, funcţie pe care o deţine până în anul 1874.

Ultimul proces verbal de inspecţie a farmaciei lui Bercsinsky, datat din 5 noiembrie 1875, face referiri la personalul unităţii, pregătirea lui, enumeră substanţele verificate, calitatea lor, precum şi la inventarul bibliotecii în materie de actualităţi făcându-se sublinierea că printre cărţile de specialitate se află şi prima ediţie a Farmacopeei Maghiare din anul 1871.

După moartea lui Bercsinsky, farmacia trece în proprietatea soţiei şi fiicei sale, iar pentru conducerea ei este menţinut ca provizor Hering Sandor, pentru ca în anul 1878 acesta să o ia în arendă /18/. Nu cunoaştem data până la care Hering Sandor a arendat farmacia, dar în 1915 ea era administrată de farmacişti delegaţi. In anul 1916, farmacistul Nemeth Pal devine proprietar al farmaciei rămânând la conducere până la 15 decembrie 1925 când vinde farmacia pentru suma de 625000 lei lui Zsigmondovici Geza, care o va conduce pe întreaga perioadă interbelică /19/.

La 7 iunie 1946, farmacistul Zsigmondovici Geza, prin

donaţie, predă nepotului său farmacistul Masznyic Geza întreaga farmacie, iar Ministerul Sănătăţii îi transcrie farmacia la 8 iulie 1946 sub numărul 22852 /20/.

Rămas până la naţionalizare ca proprietar /21/, farmacistului Masznyic Geza i se va încredinţa în perioada următoare conducerea altei farmacii din Oradea (Farmacia nr. 3), funcţie pe care o va deţine până la pensionarea sa survenită în anul 1985.

Farmacia "Crucea de Aur", cea mai veche instituţie de acest fel din oraş, a fost cunoscută sub denumirea de Farmacia nr.1 până în anul 1990 când datorită noilor transformări din ţara noastră a primit denumirea de S.C."Deliafarm", sub care funcţionează şi acum.

B I B L I O G R A F I E

1. ROTHSCHNEK V. EMIL -Istorie de la înfiinţarea farmaciilor, corporaţilor şi asociaţilor din Corporaţia farmaciştiilor din Debreţin şi Comitatul Bihor şi din Circumscripţia III Plasa IV, din Asociaţia generală a farmaciştilor din Ungaria, Debreţin, 1882.
2. Arhivele Statului Oradea, Fond Episcopia Greco-catolică de Oradea, Acte pe probleme, dos.1114.
3. Arhivele Statului Oradea, Fond Prefectura Jud.Bihor, inv.41, dos.159.
4. Idem, dos.793, f.293.
5. Idem, Fond Parohia Romano-catolică Oradea, 1774, Fasc.I,65.
6. Idem, Fond prefectura Jud.Bihor, inv.41, dos.793, F.293
7. Idem, dos.791, f.46-104.
8. Idem, dos.793, f.293 si dos.792, f.1148-1149 (contractul de vânzare)
9. ROTHSCHNEK V. EMIL - op.cit., 143.
10. Arhivele Statului Oradea, Fond Parohia romano-catolică,1801, Fasc.VI,4.
11. Idem, Fond Prefectura Jud.Bihor inv.41, dos.793,f.293.
12. Idem.
13. Arhivele Statului Oradea, Fond Parohia romano-catolică Oradea, 1806, Fasc.VIII, 27, 1812, Fasc.VI, 39, 1824, Fasc.VI, 29, 1829, Fasc.VI,51.
14. Idem, Fond prefectura Jud.Bihor, inv.41, dos.793, 293.
15. Idem.
16. Idem, Fond Primăria Municipiului Oradea, inv.141, dos.258, f.18-22.
17. Idem, Fond Primăria Municipiului Oradea, inv.141, dos.258, f.105-109
18. Idem, f.111-115.
19. Almanahul farmaciştilor, Cluj, 1924, 115.
20. Informaţii oferite de farmacistul Masznyic Geza.
21. Dosarul cu naţionalizarea farmaciilor.

Relaţii farmaceutice România-Spania

- În 1991,la Bacelona s-a înfiinţat Societatea Prietenilor Istoriei şi Ştiinţei Farmaceutice Catalane (Societat d'Amics de la Historia i de la Ciencia Farmaceutica Catalana),preşedinte Prof.Dr.Ramon Jordi Gonzales.
Societatea a publicat în primul număr al buletinului său (BSAHCFC) statutele,precum şi articole de istoria şi ştiinţele farmaceutice.Farmaciştii români sunt invitaţi a trimite lucrări spre publicare.

- S-a convenit ca între Societatea Română de Istoria Farmaciei (SRIF) şi La SOCIETAT d'AMICS DE LA HISTORIA I CIENCIA FARMACEUTICA CATALANA (SAHCFC) să se stabilească relaţii frăţeşti. Astfel, membrii activi ai celor două societăţi vor putea lua parte la şedinţe, vor putea publica articole, vor putea purta corespondenţe, ca fiind din aceeaşi mare familie. Membrii celor două societăţi vor avea aceleaşi drepturi cu excepţia alegerii organelor de conducere. Ei nu vor plăti decât cotizaţia pentru societatea proprie.

- La Barcelona a apărut buletinul Societăţii de Istoria farmaciei catalane: "Butlleti de la Societat d'Amics de la Historia i Ciencia Farmaceutica Catalana" în care sunt înscrise articole ştiinţifice de istoria farmaciei. Intre ştirile despre mişcarea ştiinţifică europeană şi universală sunt cuprinse în context european şi veşti din ţara noastră. SAHCFC ne-a expediat, prin schimb, un exemplar care se află la dispoziţia cititorilor noştri (vezi recenzia din numărul viitor).

- SAHCFC invită farmaciştii români la zilele ştiinţifice de istoria farmaciei catalane: "Primeros Journades d'Historia de la farmacia Catalana" ce vor avea loc la Barcelona la 23 şi 24 octombrie 1993. Doritorii se vor adresa : SAHCFC c/Provenca, 366-1 cr a, 08037 Barcelona, Spania.

- Dl.Prof.Dr.R.Jordi, preşedintele SAHCFC şi redactorul responsabil al buletinului a adresat salutări colegilor români,prin buletinul de istoria farmaciei (BSAHCF) nr.

- Sub titlul de "Efemeride", Butlleti information vol. XXIII, nr.257, iunie 1992 şi XXIV, nr.265, martie 1993 publică date importante despre istoria farmaciei spaniole şi universale din perioada anului 600 Av.J.Cr. - până la sfârşitul secolului al XVII-lea.

- Dl.Prof.Dr.R.Jordi a expediat pe adresa Societăţii române de Istoria Farmaciei 6 extrase publicate, cuprinzând subiecte de istoria farmaciei spaniole, îndeosebi catalane.

Analiza receptorului pentru medicamente

STEVEN J GOLDIN
Ann.Clin Brochem 1992; 29; 132-136

Prima analiză a unui receptor de medicamente a fost descrisă încă din 1966 de Lowenstein şi Corrill, dar de atunci s-au făcut progrese foarte mici.

Unul din motive ar putea fi slaba înţelegere a avantajelor oferite de analizele receptorului faţă de obişnuitele încercări imunologice monoclonale specifice.

Teoretic, analiza receptorului pentru medicament este oricând avantajoasă. Un medicament (activ sau inactiv din punct de vedere farmaceutic) este convertit în metaboliţi care au diferite grade de activitate farmaceutică.

Exemple de acest tip sunt digoxina şi ciclosporina.

In aceste situaţii, un anticorp monoclonal specific care reacţionează numai cu medicamentul, nu va cuantifica metaboliţii farmacologici activi.

Un anticorp policlonal poate să reacţioneze încrucişat şi cu metaboliţi activi şi inactivi; gradul reactivităţii încrucişate nu pare să depindă de activitatea farmacologică.

De exemplu, metabolitul agliconic al digoxinului, digoxigenina, nu este reactiv, dar interacţionează semnificativ în majoritatea determinărilor imunologice.

Intr-adevăr, unul din avantajele potenţiale ale analizelor de receptori faţă de analizele imunologice este că reactivitatea încrucişată a metaboliţilor în încercările cu receptor poate exista în paralel cu activitatea farmacologică, astfel încât analizele de receptor pot da un indicator al activităţii.

Aceasta se pare că este cazul pentru metaboliţii digoxinei.

N.M.

Interferonul, o cale directă până la gene

FRANÇOIS BOISSIR
La Recherche, 1993, 250, vol. 24, 86 - 89

Când o celulă este pusă în prezenţa interferonului alfa, sunt activate unele din genele sale.

Graţie unor lucrări recente, este posibil acum să urmărim acţiunea interferonului din exteriorul celulei până la cromozomi.

Legându-se la receptorul său, interferonul activează o enzimă asociată membranei celulare (tirozin - kinaza). Această enzimă fixează gruparea fosfat pe trei proteine prezente în citoplasmă,care se asociază şi migrează în interiorul nucleului. Acolo se grefează o a patra proteină pentru a forma un complex activ, factorul de transcripţie $ISGF_3$. Acest factor interacţionează cu ADN; se fixează pe o regiune reglatoare (ISRE), situată în apropierea genelor reglate de interferon şi activează exprimarea lor.

Una din proteinele factorului de transcripţie poate fi vizualizată datorită unor anticorpi fluorescenţi în cultură de celule umane.

Proteina se găseşte în mod normal în citoplasmă; putem urmări migrarea ei în nucleu când se adaugă interferon.

Această cale foarte directă explică rapiditatea efectelor interferonului asupra genelor şi constituie un mecanism model pentru transmiterea a numeroase alte semnale între celule.

N.M.

A N U N Ţ U R I

În curând va apare Farmacopeea Română Ed. a X-a.

Înscrierile se fac la Institutul de Stat pentru Controlul Medicamentelor şi Cercetări Farmaceutice "Petre Ionescu-Stoian" din Bucureşti.

- Societatea Română de Ştiinţe Farmaceutice Filiala Bucureşti ţine şedinţele ştiinţifice în ultima joi din lună, orele 13 la Facultatea de Farmacie, Str. Traian Vuia Nr. 6, Amfiteatrul IV/7. Inscrierea lucrărilor se va face din vreme. Se reaminteşte că taxa de înscriere în societate este de 30 lei, iar cotizaţia 1000 lei.

- Societatea Română de Istoria Farmaciei anunţă organizarea celei de a doua Reuniuni Ştiinţifice de Istoria Farmaciei în zilele de 27 - 28 august 1993, la Piteşti şi Ştefăneşti, Judeţul Argeş.

- Revista "FARMACIA" apare în 1993 cu o tematică mai bogată şi variată, cât mai aproape de interesul general la farmaciştilor. Costul unui abonament este de 1600 lei. El se va depune individual sau centralizat prin colegiile farmaceutice judeţene la Asociaţia Medicală Română (şi filialele sale), în cont 45.10.7.06.2 B.C.R., S.M.B. (Pentru revista "FARMACIA") - str. Progresului, Nr. 10, Bucureşti, Sector 1, cod poştal 70.754.

BREVIAR

La 5 martie 1993 la Bucureşti a avut loc şedinţa Consiliului director al Societăţii Române de Ştiinţe Farmaceutice.

Cu această ocazie s-au stabilit principalele detalii referitoare la organizarea celui de-al X-lea Congres Naţional de Farmacie, care va avea loc la Cluj-Napoca în septembrie 1994.

De asemenea, s-au discutat şi probleme referitoare la modul de apariţie a noilor numere ale revistei "FARMACIA" ca unică revistă a societăţii. S-a ales noul colegiu de redacţie al revistei"FARMACIA" (vezi coperta).

- La 1 mai a.c.,dl.profesor Dr.Al.Mavrodin a împlinit 94 ani.Cu acest prilej a primit felicitări de la numeroşii săi prieteni din ţară şi stăinătate.Amintim că dl.profesor este membru de onoare al Societăţii Române de Ştiinţe Farmaceutice şi a numeroase societăţi şi academii din ţară şi străinătate.

- În zilele de 3-7 mai a.c.,s-a ţinut la Heidelberg al XXXI-lea Congres Internaţional de Istoria Farmaciei.

- La rubrica intitulată "Din relaţiile culturale farmaceutice Spania-România din revista noastră 1-4/1992 s-a omis din eroare numele d-lui Prof.Dr. D.Dobrescu ,membru al Academiei Regale de Farmacie din Spania.

- În zilele de 25 şi 26 mai a.c. a avut loc la Facultatea de Farmacie din Bucureşti aniversarea a 70-a de la înfiinţare. Cu această ocazie s-au organizat două zile de comunicări ştiinţifice orale şi poster.

- În zilele de 25 şi 26 iunie a.c. s-a organizat la Bucureşti a XXVII-a Reuniune Naţională de Istoria Medicinei, la care au luat parte şi farmacişti.

- În zilele de 4-6 iunie 1992 s-a desfăşurat la Braşov "Zilele Internaţionale ale medicamentului şi tehnicii informatice" de către Asociaţia Română „Farmacişti fără Frontiere" şi „Pharmaciens sans Frontieres" - Misiunea internaţională.Au participat cadre didactice din Franţa,Belgia,Elvetia şi peste 150 farmacişti români.S-au discutat probleme ale farmaciei din perioada de tranziţie.

SINDAN

Principalele medicamente pe care le oferă **SINDAN** sînt: *Aminoglutethimida, Dacarbazina, Clanisen, Lomostina, Melphalan, Methotrexat, Tretinoin, Thiotepa, Tamoxifen, Ciclofosfamida, Cisplatin, 5-Fluorouracil, Vincristina, Aminofilina, Farmorubicina.*

în afara produselor standard sintetizăm orice formulă conform dorinţelor specifice transmise, în condţiile garantării parametrilor structurali, prin toate analizele necesare.

SINDAN utilizează serviciile unei echipe de specialişti, cu peste 20 de ani de experienţă, în domeniul sintezei organice fine. Aria competenţelor noastre include reacţii ale compuşilor organo-metalici, acilări, protecţie-de protecţie ale grupărilor funcţionale, reacţii Friedel-Crafts, reduceri şi oxidări selective, sinteze de compuşi optic activi etc.

Dotarea modernă de care dispunem ne permite să răspundem prompt oricărei solicitări; dispunem de 22 reactoare cu diferite capacităţi, care facilitează condiţii de lucru deosebite, la temperaturi şi presiuni ridicate.

Standardele de calitate sînt competitive pe plan internaţional, specificaţiile fiind conforme USP XXII. Acest fapt este posibil datorită echipamentului analitic folosit: spectrometre IR, UV, RMN, AAS, cromatografe HPLC, GC, scanner computerizat, sintetizator şi secvenţiator automatizate pentru peptide etc.

SINDAN: B-DUL. 1 MAI NR. 11, BUCUREŞTI, TELEFAX: 312.02.49.

RECOMANDARI PENTRU AUTORI

Colaboratorii revistei sunt rugaţi să ţină seamă de următoarele recomandări privind modul de redactare a articolelor;

- Să fie trimise în două exemplare dactilografiate (corectate în întregime, adică şi bibliografia), scrise la două rânduri, cu marginea stângă liberă de 3-4 cm, cu 31 rânduri pe pagină.

*- **Articolul** să fie concis, nedepăşind 10 pagini pentru referate generale, 6-8 pagini pentru studii şi cercetări şi 1-3 pagini pentru prezentare de medicamente, tehnici de laborator, etc.*

*-**Titlul** articolului să fie cât mai concis; autorii, trecuţi în ordinea aportului, nominalizaţi astfel: numele de familie precedat de iniţiala prenumelui, iar pentru autoare numele de familie precedat de prenumele scris în întregime; denumirea instituţiei unde a fost efectuată lucrarea.*

*- **Rezumatul** în limba română nu va fi mai mare de 15 rânduri (1000-1200 caractere). Rezumatul va fi tradus în limba engleză pe o coală separată, având şi titlul şi autorii (eventual şi în limba franceză).*

*- **Textul** articolelor originale este de dorit să fie redactat in sistemul recomandărilor internaţionale: introducere (în care se arată stadiul actual al problemei, premizele şi scopul studiului); metode (de lucru) şi materialele studiate; rezultatele obţinute; discuţii; concluzii. Utilizarea iniţialelor se face numai după o primă prezentare a întregii denumiri, urmată în paranteză de iniţiale. Este de dorit ca rezultatele să fie redate în unităţi de măsură convenţionale.*

*- **Iconografia** să cuprindă tabele numerotate prin cifre latine, şi grafice, scheme, fotografii şi figuri, numerotate prin cifre arabe (fotografiile vor fi în alb-negru şi nu mai mari de 9 x 12 cm, iar figurile de aceleaşi dimensiuni vor fi redate pe hârtie de calc in tuş negru). Tabelele vor avea trecut titlul sus şi legenda jos. Figurile, fotografiile, tabelele etc vor avea trecută legenda pe un borderou de iconografie, dactilografiat pe o foaie separată.*

Autorii vor indica în text locul unde trebuie plasată iconografia (ex.: vezi tabelul I, vezi fig.1 etc.)

*- **Bibliografia** va fi selectivă şi exclusiv cea cercetată în mod nemijlocit.*

Articolele din reviste se numerôtează în ordinea intrării în text, astfel: numele autorilor (când sunt mulţi se trec primii apoi "şi colab."), titlul articolului (de dorit în limba originală), revista (trecută în prescurtarea admisă pe plan internaţional), anul, volumul şi numărul, prima şi ultima pagină.

Pentru cărţi: autorii, titlul în limba originală, editura, oraşul, anul şi specificarea capitolului sau paginilor la care se face referirea.

Ordinea în care vor apărea în revistă articolele este determinată de data intrării în redacţie, necesităţi editoriale şi de priorităţi.

*- **Recenziile** de cărţi şi referatele despre articole nu trebuie să fie mai mari de 1 pagină, la fel şi informaţiile despre manifestările ştiinţifice şi despre activitatea filialelor.*

CONTENTS *pag.*

Researches on defining a new ointment bas 3
ANETA VERBUŢĂ, MARIA GROSU

Copper complex combinations with β-lactamic type antibiotic 9
VICTORIA ALDEA

Use of some chromatografic reagents for identification of complete volatile oils. 15
INGRID LUX, H.POPESCU

Methods for in vitro evaluation of the pharmaceutical availability of the transdermal therapeutic systems with a control membrane. 25
SIMONA RAICU, ŞT.MOISESCU, LELIA LAZĂR, ADRIANA SUCIU

N'-Thyoureides-substitutes for p-phenylsulphonylbenzoic acide.Note II. 33
AL.MISSIR, ILEANA CHIRIŢĂ, CARMEN LIMBAN

Contributions to the analysis of dihydralazine, new methods of quantitative evaluation. Note II. 37
CRINA-MARIA POPA, IOANA PRODAN

Researches on modification of some biochemical constant values on white rats under the influence of 10 new derivates of aryl- sulphonyl-thyobenzamide and derivates of aryl-sulphonyl-phenyl-thyazole 45
DENISA MIHELE, ELENA CRISTEA, ELENA BIVOL, IOANA ŞARAMET

Formulation and preparation of tablets designed for local treatment of buccal-pharyngeal infections. 51
RODICA MUNTEAN, VOICHIŢA MUREŞAN, DOINA-ROMANA POP,C.POLINICENCU, V.CHIOREAN

250 years from the documentary certification of the first Pharmacy in Oradea. 57
GH.MERMEZE

1994 APR 12